

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 853 084 A2**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
15.07.1998 Patentblatt 1998/29

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 473/34**, C07D 403/12,  
C07D 401/12, A61K 31/52

(21) Anmeldenummer: **97121930.8**

(22) Anmeldetag: **12.12.1997**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorität: **20.12.1996 DE 19653646**

(71) Anmelder:  
• **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
65929 Frankfurt am Main (DE)  
• **Genentech, Inc.**  
South San Francisco, CA 94080-4990 (US)

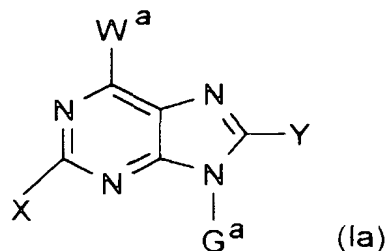
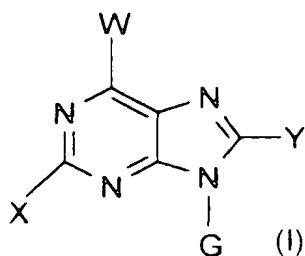
(72) Erfinder:  
• **Peyman, Anuschirwan, Dr.**  
65779 Kelkheim (DE)

- **Knolle, Jochen, Dr.**  
65830 Kriftel (DE)
- **Wehner, Volkmar, Dr.**  
97657 Sandberg (DE)
- **Breipohl, Gerhard, Dr.**  
60529 Frankfurt (DE)
- **Gourvest, Jean-Francois, Dr.**  
77410 Claye Souilly (FR)
- **Carniato, Denis, Dr.**  
91460 Marcoussis (FR)
- **Gadek, Thomas Richard, Dr.**  
Oakland, CA 94611 (US)

(74) Vertreter: **Kujath, Eckard**  
**Hoechst AG,**  
**Patent- und Lizenzabteilung,**  
**Gebäude K 801**  
**65926 Frankfurt am Main (DE)**

(54) **Substituierte Purinderivate als Vitronectinrezeptor-Antagonisten**

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formeln I und Ia,

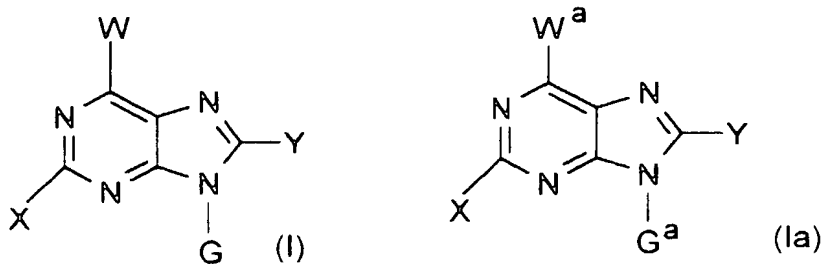


worin X, Y, W, W<sup>a</sup>, G und G<sup>a</sup> die in den Patentansprüchen angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze und ihre Prodrugs, ihre Herstellung, ihre Verwendung, insbesondere als Arzneimittelwirkstoffe, und sie enthaltende pharmazeutische Präparate. Die Verbindungen der Formel I sind Vitronectinrezeptor-Antagonisten und können beispielsweise als Inhibitoren der Knochenresorption und zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden.

EP 0 853 084 A2

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formeln I und Ia,



worin X, Y, W, W<sup>a</sup>, G und G<sup>a</sup> die unten angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze und ihre Prodrugs, ihre Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate.

Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Arzneimittelwirkstoffe. Insbesondere sind sie Vitronectinrezeptor-Antagonisten und eignen sich zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die auf der Wechselwirkung zwischen Vitronectinrezeptoren und deren Liganden bei Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionsprozessen beruhen oder die durch eine Beeinflussung dieser Wechselwirkung verhindert, gelindert oder geheilt werden können. Die Erfindung betrifft unter anderem die Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie von ihren physiologisch verträglichen Salzen und von pharmazeutischen Präparaten, die solche Verbindungen enthalten, als Heilmittel zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung von Krankheiten, die zumindest teilweise durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption, Angiogenese oder Proliferation von Zellen der glatten Gefäßmuskulatur bedingt sind, oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Beeinflussung dieser Prozesse angestrebt wird. Insbesondere eignen sich die Verbindungen der Formel I beispielsweise als Inhibitoren der Knochenresorption, als Inhibitoren von Tumorwachstum und Tumormetastasierung, als Entzündungshemmer, zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, wie zum Beispiel Arteriosklerose oder Restenose, oder zur Behandlung oder Prophylaxe von Nephropathien und Retinopathien, wie zum Beispiel diabetischer Retinopathie.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I und Ia inhibieren die Knochenresorption durch Osteoclasten. Knochenkrankheiten, gegen die die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind vor allem Osteoporose, Hypercalcämie, Osteopenie, zum Beispiel hervorgerufen durch Metastasen, Zahnerkrankungen, Hyperparathyroidismus, periarticulare Erosionen bei rheumathoider Arthritis und Paget-Krankheit. Ferner können die Verbindungen der Formel I zur Linderung, Vermeidung oder Therapie von Knochenkrankungen, die durch eine Glucocortikoid-, Steroid- oder Corticosteroid-Therapie oder durch einen Mangel an Sexualhormon(en) hervorgerufen werden, eingesetzt werden. Alle diese Erkrankungen sind durch Knochenverlust gekennzeichnet, der auf dem Ungleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau beruht.

Die menschlichen Knochen unterliegen einem fortwährenden dynamischen Umbauprozess, der Knochenresorption und Knochenaufbau beinhaltet. Diese Prozesse werden von dafür spezialisierten Zelltypen gesteuert. Knochenaufbau beruht auf der Ablagerung von Knochenmatrix durch Osteoblasten. Knochenresorption beruht auf dem Abbau von Knochenmatrix durch Osteoclasten. Die Mehrzahl der Knochenkrankungen beruhen auf einem gestörten Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption. Osteoporose ist charakterisiert durch einen Verlust an Knochenmatrix. Aktivierte Osteoclasten sind vielkernige Zellen mit einem Durchmesser bis zu 400 µm, die Knochenmatrix abtragen. Aktivierte Osteoclasten lagern sich an die Oberfläche der Knochenmatrix an und sezernieren proteolytische Enzyme und Säuren in die sogenannte "sealing zone", den Bereich zwischen ihrer Zellmembran und der Knochenmatrix. Die saure Umgebung und die Proteasen bewirken den Abbau des Knochens.

Studien haben gezeigt, daß die Anlagerung von Osteoclasten an den Knochen durch Integrin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Osteoclasten gesteuert wird. Integrine sind eine Superfamilie von Rezeptoren, zu denen unter anderen der Fibrinogenrezeptor α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub> auf den Blutplättchen und der Vitronectinrezeptor α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> gehören. Der Vitronectinrezeptor α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> ist ein membranständiges Glycoprotein, das auf der Zelloberfläche einer Reihe von Zellen wie Endothelzellen, Zellen der glatten Gefäßmuskulatur, Osteoclasten und Tumorzellen exprimiert wird. Der Vitronectinrezeptor α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>, der auf der Osteoclastenmembran exprimiert wird, steuert den Prozeß der Anlagerung an den Knochen und die Knochenresorption und trägt somit zur Osteoporose bei. α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> bindet hierbei an Knochenmatrixproteine wie Osteopontin, Knochensialoprotein und Thrombospondin, die das Tripeptidmotif Arg-Gly-Asp (oder RGD) enthalten.

Horton und Mitarbeiter beschreiben RGD-Peptide und einen anti-Vitronectinrezeptor-Antikörper (23C6), die den

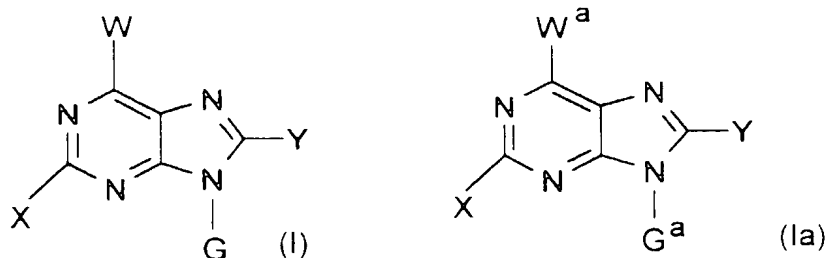
Zahnabbau durch Osteoclasten und das Wandern von Osteoclasten inhibieren (Horton et al., Exp. Cell. Res. 1991, 195, 368). Sato et al. beschreiben in J. Cell Biol. 1990, 111, 1713 Echistatin, ein RGD-Peptid aus Schlangengift, als potenten Inhibitor der Knochenresorption in einer Gewebekultur und als Hemmstoff der Osteoclasten-Anheftung an den Knochen. Fischer et al. (Endocrinology 1993, 132, 1411) konnten an der Ratte zeigen, daß Echistatin die Knochenresorption auch in vivo hemmt. Wayne et al. (J. Clin. Invest. 1997, 99, 2284) konnten an der Ratte die in vivo-Wirksamkeit der Inhibierung der Knochenresorption durch einen Vitronectinrezeptor-Antagonisten nachweisen.

Der Vitronectinrezeptor  $\alpha_v\beta_3$  auf humanen Zellen der glatten Gefäßmuskulatur der Aorta stimuliert die Wanderung dieser Zellen in das Neointima, was schließlich zu Arteriosklerose und Restenose nach Angioplastie führt (Brown et al., Cardiovascular Res. 1994, 28, 1815).

Brooks et al. (Cell 1994, 79, 1157; J. Clin. Invest. 96 (1995) 1815) sowie Mitjans et al., J. Cell Science 1995, 108, 2825) zeigten, daß Antikörper gegen  $\alpha_v\beta_3$  oder  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten eine Schrumpfung von Tumoren bewirken können, indem sie die Apoptose von Blutgefäßzellen während der Angiogenese induzieren. Cheresh et al. (Science 1995, 270, 1500) beschreiben anti- $\alpha_v\beta_3$ -Antikörper oder  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten, die bFGF-induzierte Angiogenesevorgänge im Rattenauge inhibieren, was sich therapeutisch bei der Behandlung von Retinopathien nutzen läßt.

Aus der EP-A-0 528 586 und der EP-A-0 528 587 sind Aminoalkyl- oder Heterocyclyl-substituierte Phenylalanin-Derivate, aus der WO 95/32710 Arylderivate als Hemmstoffe der Knochenresorption durch Osteoclasten bekannt. In der WO 95/28426 werden RGD-Peptide als Inhibitoren der Knochenresorption, Angiogenese und Restenose beschrieben. In der WO 96/00574 und der WO 96/26190 werden Benzodiazepine unter anderem als Vitronectinrezeptor-Antagonisten bzw. Integrinrezeptor-Antagonisten beschrieben. In der WO 96/00730 werden Fibrinogenrezeptorantagonisten-Template, insbesondere Benzodiazepine, die an einen Stickstoff tragenden 5-Ring geknüpft sind, als Vitronectinrezeptor-Antagonisten, beschrieben. In der EP-A-0 531 883 werden kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen beschrieben, die die Fibrinogen-Bindung an Thrombozyten hemmen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formeln I und Ia,

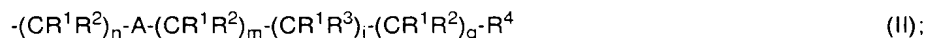


worin bedeuten:

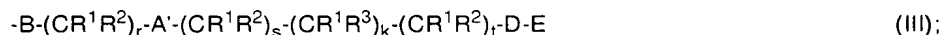
X Wasserstoff, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, Fluor, Chlor, Brom, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH, (Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>N, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH, (Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>N, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-O, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-S oder NH-CO-R<sup>6</sup>;

Y R<sup>6</sup>, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup> oder Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH;

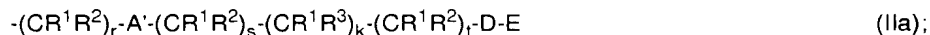
G einen Rest der Formel II



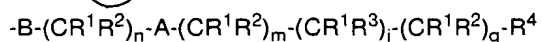
W einen Rest der Formel III



G<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIa



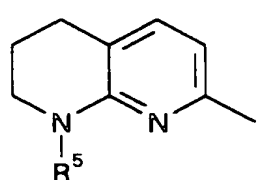
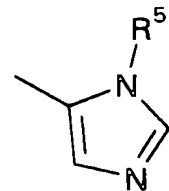
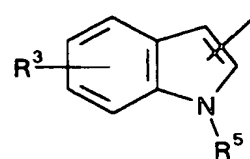
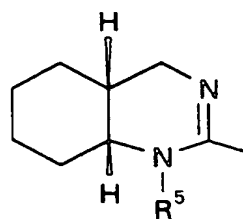
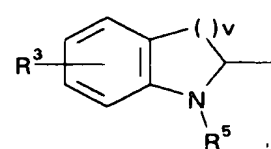
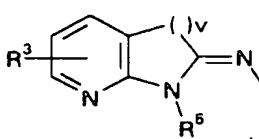
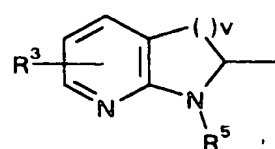
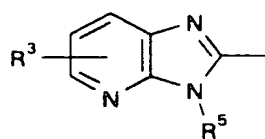
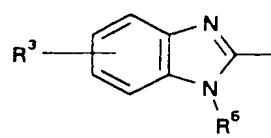
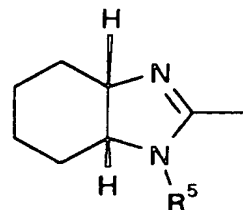
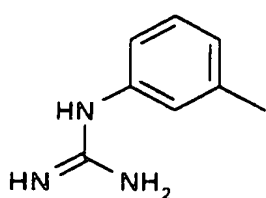
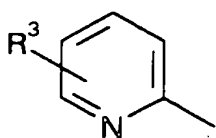
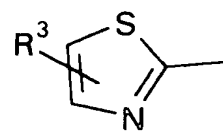
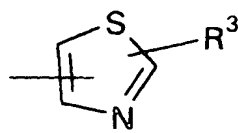
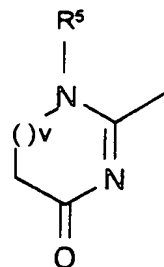
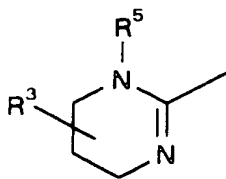
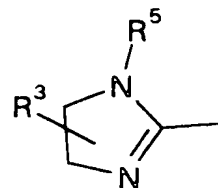
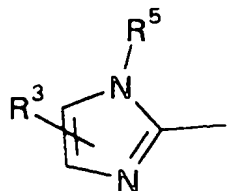
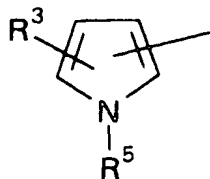
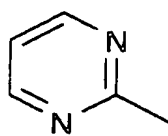
W<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIIa



(IIIa);

- 5 A, A' unabhängig voneinander eine direkte Bindung,  $-C(O)NR^5$ -,  $-NR^5C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^5$ -,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $(C_5-C_{14})$ -Arylen, wobei im Arylrest ein bis fünf Kohlenstoffatome durch ein bis fünf Heteroatome ersetzt sein können,  $(C_2-C_4)$ -Alkinylen,  $(C_2-C_4)$ -Alkenylen, oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe  $=O$ ,  $=S$  und  $R^3$  substituiert sein kann;
- 10  $R^1$ ,  $R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Nitro,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^6-O-R^7$ ,  $R^6-S(O)_p-R^7$  oder  $R^6R^6N-R^7$ ;
- 15  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Nitro,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^6-O-R^7$ ,  $R^6R^6N-R^7$ ,  $R^6C(O)-O-R^7$ ,  $R^6C(O)R^7$ ,  $R^6OC(O)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)OR^7$ ,  $R^6S(O)_pN(R^5)R^7$ ,  $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6N(R^6)S(O)_pN(R^5)R^7$ ,  $R^6S(O)_pR^7$ ,  $R^6SC(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)R^7$  oder  $R^6N(R^6)S(O)_pR^7$ , wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $R^6R^6NR^7$ , Nitro,  $R^6OC(O)R^7$ ,  $R^6C(O)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)R^7$ ,  $R^6N(R^6)S(O)_pR^7$ ,  $R^6$  oder  $R^6-O-R^7$ ;
- 20  $R^4$   $C(O)R^8$ ,  $C(S)R^8$ ,  $S(O)_pR^8$ ,  $P(O)R^8R^8$  oder einen Rest eines vier- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält, wie zum Beispiel Tetrazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl;
- 25  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl;
- 30  $R^6$ ,  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, worin im Arylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, oder  $R^6$  und  $R^6$  gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden, insbesondere ein 4- bis 8-gliedriges Ringsystem, das gegebenenfalls auch zusätzliche, insbesondere ein, zwei oder drei zusätzliche, Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthalten kann und das gesättigt oder ungesättigt, insbesondere gesättigt, sein kann, wie beispielsweise Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin;
- 35  $R^7$  unabhängig voneinander  $(C_1-C_4)$ -Alkylen oder eine direkte Bindung;
- 40  $R^8$ ,  $R^8$  unabhängig voneinander Hydroxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryloxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_8)$ -alkoxy,  $NR^6R^6$ ,  $(Di-((C_1-C_8)$ -alkyl)amino)carbonylmethoxy,  $(Di-((C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl)amino)carbonylmethoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Arylamino, den Rest einer Aminosäure,  $N-((C_1-C_4)$ -Alkyl)-piperidin-4-yloxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 1,3-Thiazol-2-ylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy, 2-(Di- $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino)ethoxy oder den Rest  $Q^-(CH_3)_3N^+-CH_2-CH_2-O-$ , worin  $Q^-$  für ein physiologisch verträgliches Anion steht;
- 45 B  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^5$ -,  $-NR^5-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^5$ -, eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe  $=O$ ,  $=S$  und  $R^3$  substituiert sein kann;
- 50 D eine direkte Bindung,  $-NR^6$ -,  $-C(O)-NR^6$ -,  $-NR^6-C(O)-$ ,  $-S(O)_u-NR^6$ -,  $-NR^6-C(O)-NR^6$ -,  $-NR^6-C(S)-NR^6$ -,  $NR^6-S(O)_u-NR^6$ -,  $-NR^6-C(O)O-$ ,  $-NR^6-N=CR^6$ -,  $-NR^6-S(O)_u-$ ,  $-(C_5-C_{14})$ -Aryl-CO-,  $-(C_5-C_{14})$ -Aryl-S(O) $_u$ -,  $-N=CR^6$ -,  $-R^6C=N-$  oder  $-R^6C=N-NR^6$ -, wobei die für D stehenden zweiwertigen Reste über die freie Bindung auf der rechten Seite an die Gruppe E gebunden sind;
- 55 E Wasserstoff,  $R^6-C(=NR^6)-NR^6$ -,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6$ - oder einen Rest eines 4-bis 11-gliedrigen, monocyclischen oder polycyclischen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringsystems, das

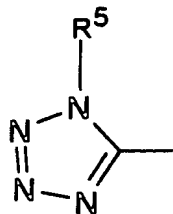
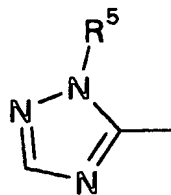
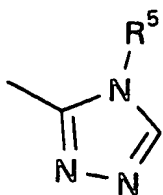
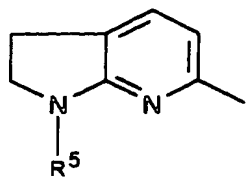
gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach durch Reste aus der Reihe  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $=O$ ,  $=S$  und  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$  substituiert sein kann, wie beispielsweise die folgenden Reste:





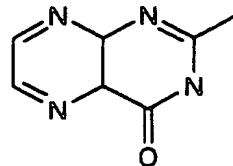
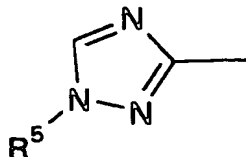
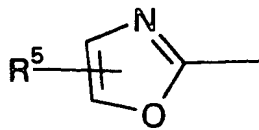
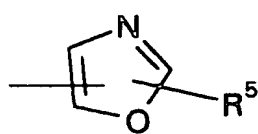
5

10



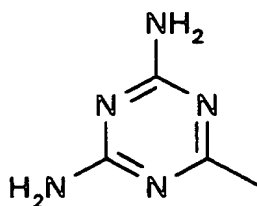
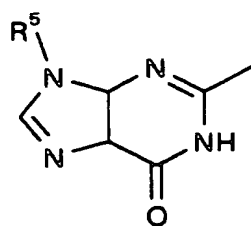
15

20



25

30



35

n null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;

m null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;

40

i null oder eins;

p unabhängig voneinander null, eins oder zwei;

q null, eins oder zwei

45

r null, eins, zwei, drei, vier, fünf oder sechs;

s null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;

50

t null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;

k null oder eins;

u eins oder zwei;

55

v null, eins, zwei oder drei;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträgli-

chen Salze sowie ihre Prodrugs;

wobei an Stelle des in den Formeln I und Ia gezeigten Purin-Gerüsts auch ein 3-Deaza-purin-Gerüst, ein 7-Deaza-purin-Gerüst oder ein 7-Deaza-8-aza-purin-Gerüst vorliegen kann.

Alle Reste und Indices, die in den Verbindungen der Formeln I und Ia mehrfach auftreten können, zum Beispiel die in den Resten G und W vorkommenden Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  und die darin vorkommenden Reste  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und Indices, aber auch alle anderen Reste und Indices, für die dies gilt, können jeweils unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben. Sie können gleich oder verschieden sein. Ebenso können Heteroatome in Heterocyclen oder Substituenten in Resten, die mehrfach vorhanden sein können, unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Die in den Substituenten auftretenden Alkylreste können geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder einfach oder mehrfach ungesättigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alkoxyresten, Alkoxy-carbonylresten oder Aralkylresten. Entsprechendes gilt für die zweiwertigen Alkylreste.

Beispiele für geeignete ( $C_1$ - $C_{18}$ )-Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Hexadecyl, Octadecyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,4-Trimethylhexyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl.

Ungesättigte Alkylreste sind beispielsweise Alkenylreste wie Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder Alkynylreste wie Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl. Alkenylen sowie Alkynylenreste können geradkettig und verzweigt sein. Beispiele für Alkenylenreste sind Vinylen oder Propenylen, für Alkynylenreste Ethinylen oder Propinylen.

Cycloalkylreste können monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch sein. Monocyclische Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, weiterhin zum Beispiel Cyclononyl, Cyclodecyl, Cycloundecyl, Cyclododecyl oder Cyclotetradecyl, die aber auch alle durch beispielsweise ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl substituiert sein können. Als Beispiele für substituierte Cycloalkylreste seien 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl genannt.

Bicyclische und tricyclische Cycloalkylreste können unsubstituiert sein oder in beliebigen geeigneten Positionen durch eine oder mehrere Oxogruppen und/oder eine oder mehrere gleiche oder verschiedene ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylgruppen, zum Beispiel Methylgruppen oder Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen, substituiert sein. Die freie Bindung des bicyclischen oder tricyclischen Restes kann sich in einer beliebigen Position des Moleküls befinden, der Rest kann also über ein Brückenkopfatom oder ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die freie Bindung kann sich auch in einer beliebigen stereochemischen Position befinden, beispielsweise in einer exo-Position oder einer endo-Position.

Beispiele für Grundkörper bicyclischer Ringsysteme sind das Norbornan (= Bicyclo[2.2.1]heptan), das Bicyclo[2.2.2]octan und das Bicyclo[3.2.1]octan. Ein Beispiel für ein mit einer Oxogruppe substituiertes System ist der Campher (= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan).

Beispiele für Grundkörper tricyclischer Systeme sind das Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]decan, das Adamantan (= Tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan), das Noradamantan (= Tricyclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonan), das Tricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptan, das Tricyclo[5.3.2.0<sup>4,9</sup>]dodecan, das Tricyclo[5.4.0.0<sup>2,9</sup>]undecan oder das Tricyclo[5.5.1.0<sup>3,11</sup>]tridecan.

( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl umfaßt heterocyclische ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Arylreste, in denen Ring-Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sind, und carbocyclische ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Arylreste. Beispiele für carbocyclische Arylreste sind Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, insbesondere ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, insbesondere ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor und Brom, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Cyan, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, ( $R^9O$ )<sub>2</sub>P(O)-, ( $R^9O$ )<sub>2</sub>P(O)-O- oder Tetrazolyl substituiert sein, wobei  $R^9$  für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_{10}$ )-Alkyl, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl oder ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-( $C_1$ - $C_8$ )-alkyl steht. Entsprechendes gilt für die entsprechenden Arylenreste.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, wobei die 3- und die 4-Position bevorzugt sind. Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Bezogen auf die Verknüpfungsstelle können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. Bevorzugt sind in zweifach substituierten Phenylresten die beiden Substituenten in der 3-Position und der 4-Position, bezogen auf die Verknüpfungsstelle, angeordnet.

Arylgruppen bzw. Arylengruppen können auch monocyclische oder polycyclische aromatische Ringsysteme darstellen, worin 1, 2, 3, 4 oder 5 Ring-Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sind, wie zum Beispiel 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalyl, Chinazolyl, Cinnolyl,  $\beta$ -Carbolinyl, oder ein benz-anelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste. Diese Heterocyclen können mit den gleichen Substituenten wie die vorstehend genannten carbocyclischen

Arylsysteme substituiert sein.

In der Reihe dieser Arylgruppen bzw. der entsprechenden Arylengruppen sind monocyclische oder bicyclische aromatische Ringsysteme mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, die unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein können, bevorzugt.

Besonders bevorzugt sind hierbei monocyclische oder bicyclische aromatische 5- bis 10-Ringsysteme mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, die mit 1 bis 2 Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy substituiert sein können.

Beispiele für gesättigte und ungesättigte Ringe, insbesondere für 3- bis 7-gliedrige gesättigte oder ungesättigte Ringe, die ein oder zwei Heteroatome wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff enthalten können und gegebenenfalls einfach oder zweifach durch =O, =S oder R<sup>3</sup> substituiert sein können, sind Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclopenten, Cyclohexen, Cyclohepten, Tetrahydropyran, 1,4-Dioxacyclohexan, Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Dihydroisoxazol, Tetrahydroisoxazol, 1,3-Dioxolan, 1,2-Dithiolan, 2,3-Dihydrofuran, 2,5-Dihydrofuran, Tetrahydrofuran, 2,3-Dihydrothiophen, 2,5-Dihydrothiophen, 2-Imidazolin, 3-Imidazolin, 4-Imidazolin, 2-Oxazolin, 3-Oxazolin, 4-Oxazolin, 2-Thiazolin, 3-Thiazolin, 4-Thiazolin, Thiazolidin,  $\alpha$ -Thiapyran,  $\alpha$ -Pyran,  $\gamma$ -Pyran.

Der für R<sup>8</sup> und/oder R<sup>8'</sup> stehende Rest einer Aminosäure wird wie in der Peptidchemie üblich formal erhalten, indem von der Aminogruppe der Aminosäure ein Wasserstoffatom entfernt wird. Über die dabei formal erhaltene freie Bindung an der Aminogruppe ist der Rest der Aminosäure dann beispielsweise an die CO-Gruppe in der Gruppe CO-R<sup>8</sup> gebunden. Aminosäuren können natürliche oder unnatürliche Aminosäuren sein. Bevorzugt sind  $\alpha$ -Aminosäuren. Aminosäuren können in unterschiedlichen stereochemischen Formen, zum Beispiel als D- oder L-Aminosäuren, und in stereochemisch einheitlicher Form oder in Form von Gemischen von Stereoisomeren vorliegen. Als Aminosäuren seien beispielsweise genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu,  $\gamma$ Abu, ABz, 2ABz,  $\epsilon$ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,  $\beta$ Aib, Ala,  $\beta$ Ala,  $\Delta$ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys,  $\beta$ Lys,  $\Delta$ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,  $\Delta$ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi,  $\beta$ Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-Butylglycin (Tbg), Neopentylglycin (Npg), Cyclohexylglycin (Chg), Cyclohexylalanin (Cha), 2-Thienylalanin (Thia), 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure;

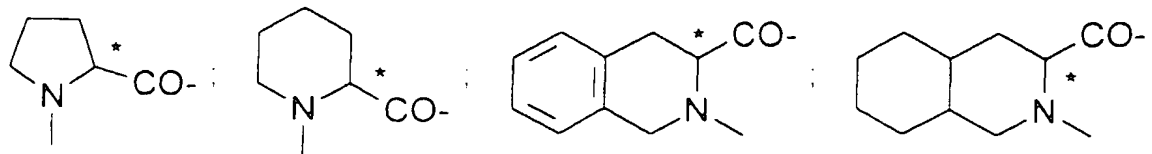
ferner:

Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]-heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.1<sup>6,9</sup>]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure, Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):

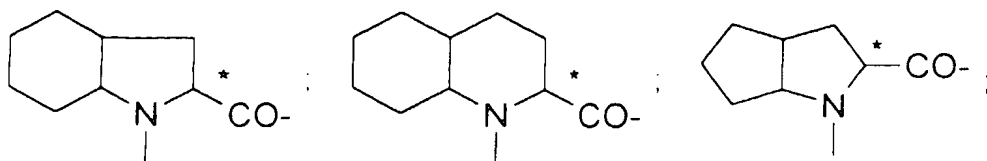




5

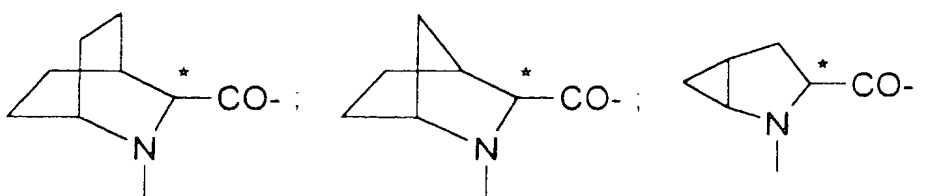


10



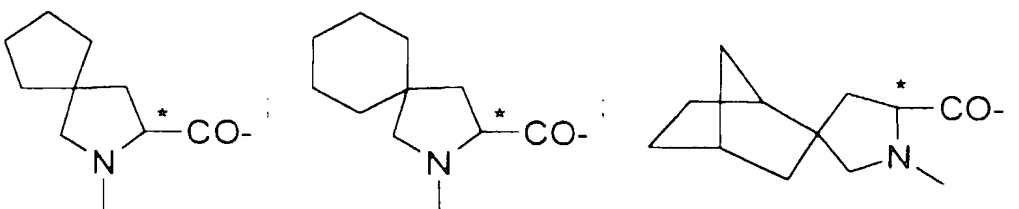
15

20



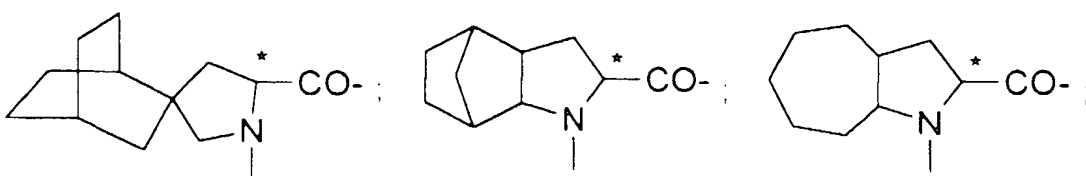
25

30



35

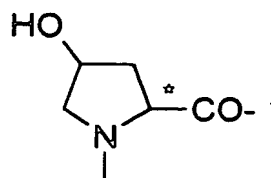
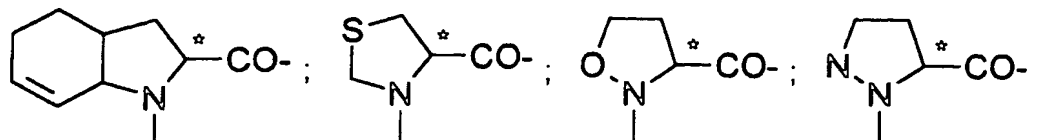
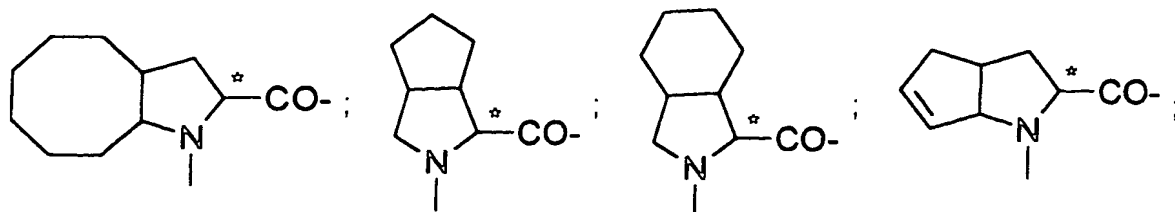
40



45

50

55



Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A-4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

Ferner können die Aminosäuren auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie zum Beispiel als Methylester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert-Butylester, Benzylester, unsubstituiertes Amid, Methylamid, Ethylamid, Semicarbazid oder  $\omega$ -Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie zum Beispiel Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Bülesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO<sub>2</sub>), Z(Hal<sub>n</sub>), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert-Butyl, OBzl, ONbz, OMbz, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I und Ia liegen gegebenenfalls als E/Z-Isomere vor. Sowohl reine E-Isomere und reine Z-Isomere als auch E/Z-Isomerengemische in allen Verhältnissen sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Verbindungen der Formeln I und Ia können optisch aktive Kohlenstoffatome, die unabhängig voneinander R- oder S-Konfigurationen haben können, enthalten. Sie können in Form reiner Enantiomere oder reiner Diastereomere oder in Form von Enantiomerengemischen, zum Beispiel in Form von Racematen, oder Diastereomerengemischen vorliegen. Sowohl reine Enantiomere und Enantiomerengemische in allen Verhältnissen als auch Diastereomere und Diastereomerengemische in allen Verhältnissen sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Diastereomere, einschließlich E/Z-Isomere können zum Beispiel durch Chromatographie in die Einzelisomeren aufgetrennt werden. Racemate können zum Beispiel durch Chromatographie an chiralen Phasen oder durch Racematspaltung in die beiden Enantiomere aufgetrennt werden. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formeln I und Ia.

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln I und Ia sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische, physiologisch verwendbare Salze.

Von Verbindungen der Formeln I und Ia, welche saure Gruppen, zum Beispiel Carboxy, enthalten, sind solche Salze beispielsweise Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, wie zum Beispiel Natriumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze und Calciumsalze, sowie Salze mit physiologisch verträglichen quartären Ammoniumionen und Säureaddi-

tionssalze mit Ammoniak und physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie zum Beispiel Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

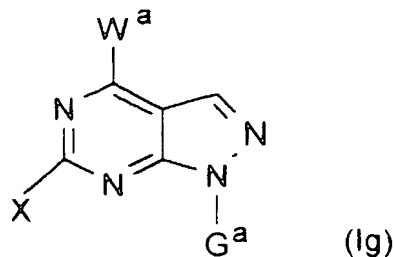
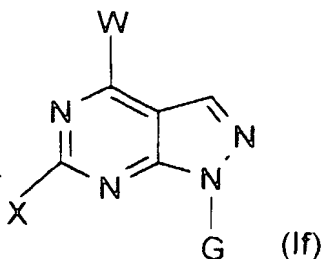
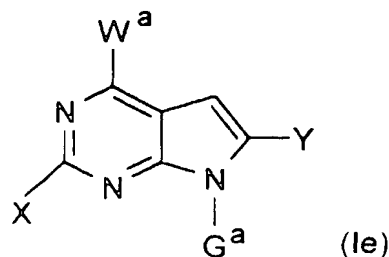
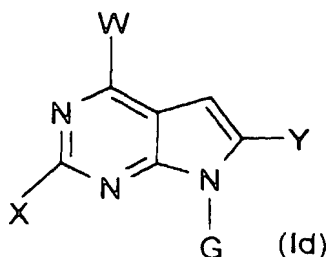
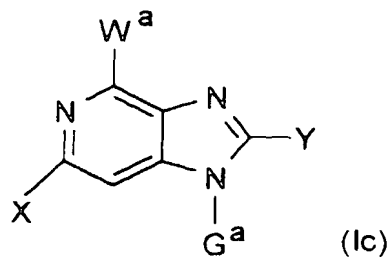
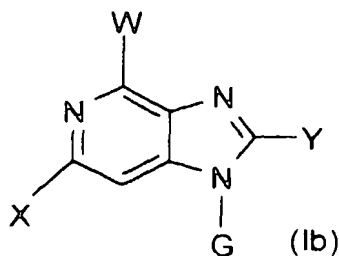
Verbindungen der Formeln I und Ia, welche basische Gruppen, zum Beispiel eine oder mehrere Aminogruppen, Amidinogruppen oder Guanidinogruppen enthalten, bilden Säureadditionssalze, zum Beispiel mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Carbonsäuren und Sulfonsäuren wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Ein physiologisch verträgliches Anion  $Q^{-}$ , das in den Verbindungen der Formeln I und Ia enthalten ist, wenn  $R^8$  und/oder  $R^9$  für den 2-Trimethylammonio-ethoxy-Rest steht, ist insbesondere ein einwertiges Anion oder ein Äquivalent eines mehrwertigen Anions einer nicht-toxischen, physiologisch verwendbaren, insbesondere auch pharmazeutisch verwendbaren, anorganischen oder organischen Säure, zum Beispiel das Anion oder ein Anionäquivalent einer der vorstehend genannten, für die Bildung von Säureadditionssalzen in Betracht kommenden Säuren.  $Q^{-}$  kann also beispielsweise für eines der Anionen (bzw. für ein Anionäquivalent) aus der Reihe Chlorid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Citrat, Benzoat, Maleat, Fumarat, Tartrat, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat stehen.

Salze können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren aus den Verbindungen der Formeln I und Ia erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigungen der Verbindungen der Formeln I und Ia mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Kationenaustausch oder Anionenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formeln I und Ia, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für die Durchführung von weiteren chemischen Modifizierungen der Verbindungen der Formeln I und Ia oder als Ausgangsmaterial für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

Die vorliegende Erfindung umfaßt zudem alle Solvate von Verbindungen der Formeln I und Ia, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formeln I und Ia, zum Beispiel Ester, Prodrugs und Metabolite, die wie die Verbindungen der Formeln I und Ia wirken. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Prodrugs der Verbindungen der Formeln I und Ia, die unter physiologischen Bedingungen in Verbindungen der Formeln I und Ia umgewandelt werden. Geeignete Prodrugs für die Verbindungen der Formeln I und Ia, also chemisch modifizierte Derivate der Verbindungen der Formeln I und Ia mit in gewünschter Weise verbesserten Eigenschaften, sind dem Fachmann bekannt. Nähere Angaben zu Prodrugs finden sich zum Beispiel in Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443; Saulnier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4 (1994) 1985; Safadi et al., Pharmaceutical Res. 10 (1993) 1350. Als Prodrugs für die Verbindungen der Formeln I und Ia kommen speziell in Betracht Ester-Prodrugs von Säuregruppen, zum Beispiel von Carbonsäuregruppen, insbesondere von einer für  $R^4$  stehenden COOH-Gruppe, sowie Acyl-Prodrugs und Carbamat-Prodrugs von acylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen wie Aminogruppen, Amidinogruppen oder Guanidinogruppen, insbesondere von den für E stehenden Gruppen  $R^6-C(=NR^6)-NR^6$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6$  und dem 4- bis 11-gliedrigen, monocyclischen oder polycyclischen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringsystem. In den Acyl-Prodrugs oder Carbamat-Prodrugs ist einfach oder mehrfach, zum Beispiel zweifach, in diesen Gruppen ein an einem Stickstoffatom befindliches Wasserstoffatom durch eine Acylgruppe oder Carbamatgruppe ersetzt. Als Acylgruppen und Carbamatgruppen für die Acyl-Prodrugs und Carbamat-Prodrugs kommen beispielsweise die Gruppen  $R^6-CO$  und  $R^6O-CO$  in Betracht, in denen  $R^6$  die oben angegebenen Bedeutungen hat, also Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, worin im Arylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, bedeutet, wobei Kombinationen von Substituentenbedeutungen, die im Einzelfall zu nicht stabilen Verbindungen führen, zum Beispiel zu nicht stabilen freien Carbaminsäuren, nicht in Betracht kommen. Die Herstellung dieser Prodrugs kann nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Verfahren für Herstellung von Acylaminen und Carbamaten erfolgen.

Die vorliegende Erfindung ist weiterhin nicht auf die Verbindungen gemäß den Formeln I und Ia mit einem Purin-Grundgerüst beschränkt, sondern umfaßt auch solche Verbindungen, die anstelle des in den Formeln I und Ia gezeigten Purin-Grundgerüsts ein 3-Deaza-purin-Gerüst, 7-Deaza-purin-Gerüst oder 7-Deaza-8-aza-purin-Gerüst aufweisen, also Verbindungen der Formeln Ib und Ic, Id und Ie sowie If und Ig.



Alle vorstehenden und folgenden Ausführungen zu den Verbindungen der Formeln I und Ia gelten für die Verbindungen der Formeln Ib und Ic, Id und Ie, If und Ig entsprechend. Wenn die Rede von Verbindungen der Formeln I und Ia ist, sind damit, soweit nicht anders angegeben, auch die Deaza-Analogen und Deaza-aza-Analogen der Formeln Ib und Ic, Id und Ie, If und Ig eingeschlossen. Bevorzugt liegt in den erfindungsgemäßen Verbindungen das in den Formeln I und Ia tatsächlich gezeigte Purin-Gerüst vor, in dem in der 3-Position und in der 7-Position Stickstoffatome vorliegen und in der 8-Position ein Kohlenstoffatom mit der daran gebundenen Gruppe Y vorliegt.

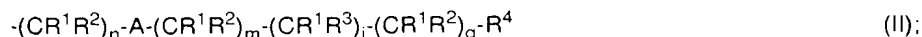
In den Verbindungen der Formeln I und Ia steht X bevorzugt für Wasserstoff,  $\text{NR}^6\text{R}^6$ , Hydroxy-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alkyl oder  $\text{NH-CO-R}^6$ , besonders bevorzugt für Wasserstoff,  $\text{NR}^6\text{R}^6$  oder  $\text{NH-CO-R}^6$ , ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff oder  $\text{NH}_2$ . Y steht bevorzugt für Wasserstoff.  $\text{R}^4$  steht bevorzugt für  $\text{C(O)R}^3$ . Bevorzugt sind auch erfindungsgemäße Verbindungen Formeln I und Ia, in denen  $\text{R}^3$  für  $\text{R}^6\text{R}^6\text{N-R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{OC(O)N(R}^5\text{)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{S(O)}_p\text{N(R}^5\text{)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C(O)N(R}^5\text{)R}^7$  oder  $\text{R}^6\text{N(R}^6\text{)C(O)N(R}^5\text{)R}^7$  steht, wobei p hier für 1 oder 2 steht, insbesondere Verbindungen, in denen  $\text{R}^3$  für  $\text{R}^6\text{OC(O)N(R}^5\text{)R}^7$  oder  $\text{R}^6\text{S(O)}_p\text{N(R}^5\text{)R}^7$  (mit  $p = 1$  oder  $2$ ) steht; besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen, in denen in  $\text{R}^3$  ein lipophiler Rest enthalten ist, zum Beispiel Verbindungen, in denen  $\text{R}^6$  und/oder  $\text{R}^6$ , beispielsweise in der Gruppe  $\text{R}^6\text{OC(O)N(R}^5\text{)R}^7$ , für ( $\text{C}_4\text{-C}_{14}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkyl, beispielsweise Benzyl, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Cycloalkyl oder ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Cycloalkyl-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkyl steht, wobei bevorzugte Cycloalkylreste hier insbesondere der 1-Adamantylrest und der 2-Adamantylrest sind.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen wird von Verbindungen der Formeln I und Ia gebildet, worin bedeuten:

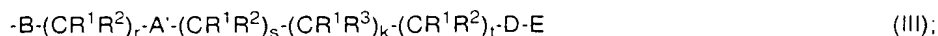
X Wasserstoff,  $\text{NH}_2$ , OH oder  $\text{NH-CO-R}^6$ ;

Y Wasserstoff;

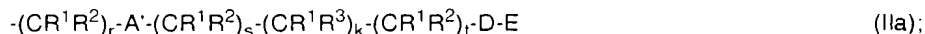
G einen Rest der Formel II



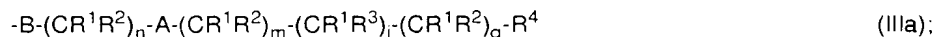
W einen Rest der Formel III



G<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIa



W<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIIa



A, A' unabhängig voneinander eine direkte Bindung, -C(O)NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>C(O)-, -C(O)-, -NR<sup>5</sup>-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylen, wobei im Arylrest ein bis fünf Kohlenstoffatome durch ein bis fünf Heteroatome ersetzt sein können, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkinylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylen, oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff enthalten kann und der einfach oder zweifach durch =O, =S oder R<sup>3</sup> substituiert sein kann;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, CN, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>6</sup>-O-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S(O)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup> oder R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, CN, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>6</sup>-O-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S(O)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>SC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> oder R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, CN, R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>NR<sup>7</sup>, Nitro, R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>-O-R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> C(O)R<sup>8</sup>, C(S)R<sup>8</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>, POR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, eine L- oder D-Aminosäure oder einen vier- bis achtegliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält, wie zum Beispiel Tetrazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl;

R<sup>5</sup> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl;

R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, wobei 1 - 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, wobei im Arylteil 1 - 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt sein können, oder R<sup>6</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden, das gegebenenfalls auch weitere Heteroatome aus der Reihe N, S, O enthalten kann wie beispielsweise Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin;

R<sup>7</sup> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen oder eine direkte Bindung;

R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup> unabhängig voneinander OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Dialkylaminocarbonylmethoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-dialkylaminocarbonylmethoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-amino oder eine L- oder D-Aminosäure;

B O, S, NR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(O)-, -C(O)-NR<sup>5</sup>-, eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Rings, der ein oder zwei Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff enthalten kann und der einfach oder zweifach durch =O, =S oder R<sup>3</sup> substituiert sein kann;

tuiert sein kann;

- 5 D eine direkte Bindung,  $-NR^6-$ ,  $-C(O)-NR^6-$ ,  $-NR^6-C(O)-$ ,  $-SO_2NR^6-$ ,  $-NR^6-C(O)-NR^6-$ ,  $-NR^6-C(S)-NR^6-$ ,  $-NR^6-S(O)_u-NR^6$ ,  $-NR^6-C(O)O-$ ,  $-NR^6-N=CR^6-$ ,  $-NR^6-S(O)_u-$ ,  $-(C_5-C_{14})-Aryl-CO-$ ,  $-(C_5-C_{14})-Aryl-S(O)_u-$ ,  $-N=CR^6-$ ,  $-R^6C=N-$  oder  $-R^6C=N-NR^6-$ ;
- 10 E Wasserstoff,  $R^6-C(=NR^6)NR^6-$ ,  $R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-$ ,  $R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-NR^6-$ , oder ein 4- bis 11-gliedriges, mono- oder polycyclisches, aromatisches oder nicht aromatisches Ringsystem, das gegebenenfalls 1-4 Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und gegebenenfalls einfach bis dreifach durch  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $=O$ ,  $=S$  oder  $R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-$  substituiert sein kann, wie beispielsweise die in der obigen Definition von E mit ihren Strukturformeln angegebenen Reste;
- n null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- 15 m null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- i null oder eins;
- p unabhängig voneinander null, eins oder zwei;
- 20 q unabhängig voneinander null, eins oder zwei;
- r null, eins, zwei, drei, vier, fünf oder sechs;
- 25 s null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- t null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- k null oder eins;
- 30 u eins oder zwei;
- v in den in der obigen Definition von E angegebenen Resten die Zahlen null, eins, zwei oder drei;

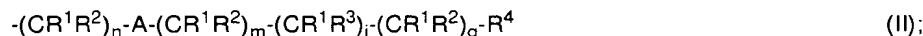
35 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei in dieser Gruppe bevorzugter Verbindungen die Analogen mit einem 3-Deaza-purin-Gerüst, 7-Deaza-purin-Gerüst oder 7-Deaza-8-aza-purin-Gerüst nicht eingeschlossen sind.

Eine weitere Gruppe von bevorzugten Verbindungen wird von Verbindungen der Formeln I und Ia gebildet, worin bedeuten:

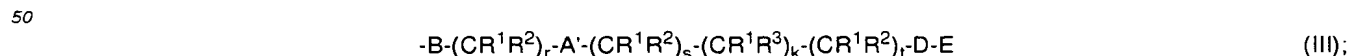
40 X Wasserstoff,  $NR^6R^{6'}$ , Hydroxy- $(C_1-C_6)$ -alkyl-NH oder  $NH-CO-R^6$ ;

Y Wasserstoff;

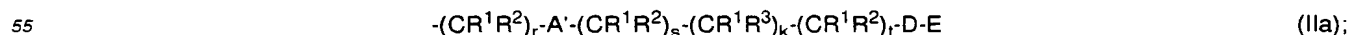
45 G einen Rest der Formel II



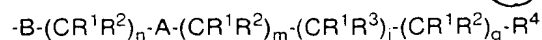
W einen Rest der Formel III



$G^a$  einen Rest der Formel IIa

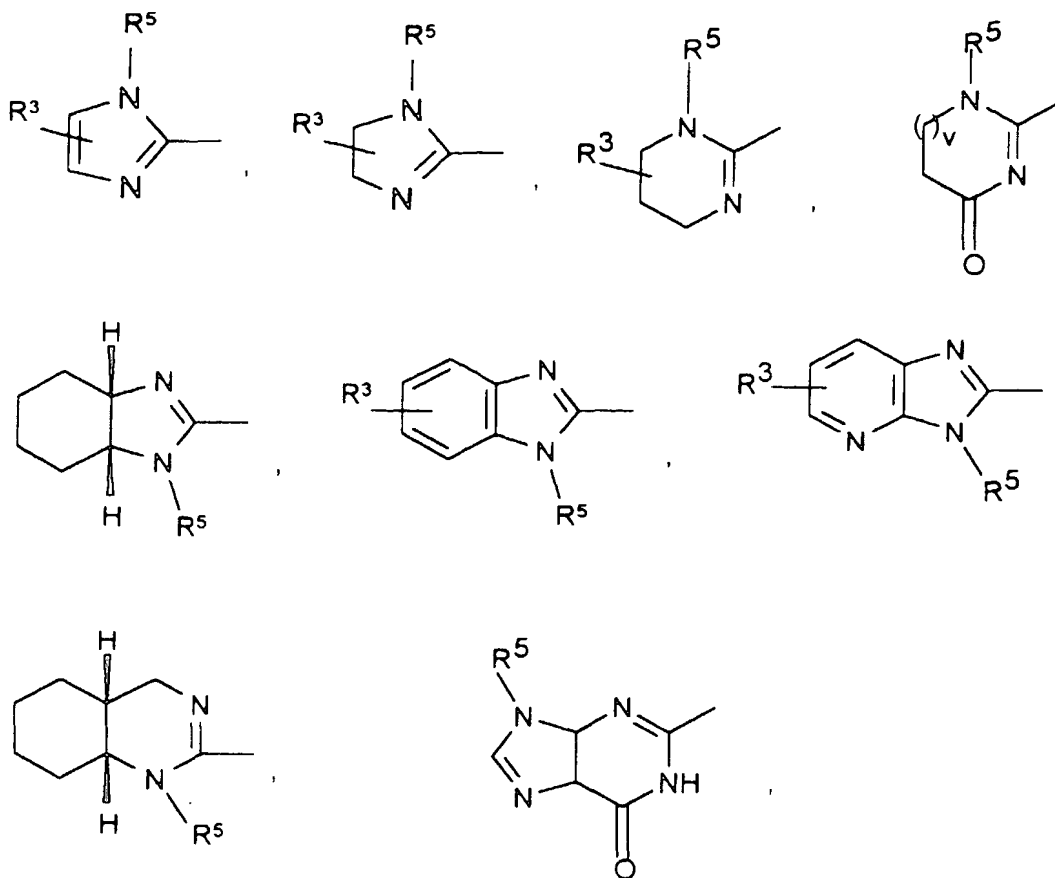


$W^a$  einen Rest der Formel IIIa



(IIIa);

- 5 A, A' unabhängig voneinander eine direkte Bindung,  $-C(O)NR^5$ -,  $-NR^5C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NR^5$ -,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $(C_2-C_4)$ -Alkynyl,  $(C_2-C_4)$ -Alkenyl oder  $(C_5-C_{14})$ -Arylen, wobei im Arylrest ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe O, N, S ersetzt sein können;
- 10  $R^1, R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_5-C_6)$ -Aryl,  $(C_5-C_6)$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $R^6-O-R^7$  oder  $R^6R^6N-R^7$ ;
- 15  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^6R^6N-R^7$ ,  $R^6C(O)R^7$ ,  $R^6S(O)_pN(R^5)R^7$ ,  $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6N(R^6)S(O)_pN(R^5)R^7$  oder  $R^6N(R^6)C(O)R^7$ , wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $R^6R^6NR^7$ , Nitro,  $R^6OC(O)R^7$ ,  $R^6C(O)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)R^7$ ,  $R^6N(R^6)S(O)_pR^7$ ,  $R^6$  oder  $R^6OR^7$ ;
- $R^4$   $C(O)R^8$ ;
- 20  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl;
- 25  $R^6, R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, worin im Arylteil ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder  $R^6$  und  $R^6$  gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden, das gegebenenfalls auch zusätzliche Heteroatome aus der Reihe N, S, O enthalten kann, wie beispielsweise Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin;
- $R^7$  unabhängig voneinander  $(C_1-C_2)$ -Alkylen oder eine direkte Bindung;
- 30  $R^8$  unabhängig voneinander Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryloxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy oder den Rest einer Aminosäure;
- 35 B  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^5$ -, eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe  $=O$ ,  $=S$  und  $R^3$  substituiert sein kann;
- 40 D eine direkte Bindung,  $-NR^6$ -,  $-C(O)-NR^6$ -,  $-NR^6-C(O)-$ ,  $-NR^6-C(O)-NR^6$ -,  $-NR^6-C(O)O-$ ,  $-NR^6-N=CR^6$ -,  $-R^6C=N-NR^6$ -,  $-N=CR^6$ - oder  $-R^6C=N$ -, wobei die für D stehenden zweiwertigen Reste über die freie Bindung auf der rechten Seite an die Gruppe E gebunden sind;
- E Wasserstoff,  $R^6-C(=NR^6)-NR^6$ -,  $R^6R^6N-C(=NR^6)$ -,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6$ - oder einen Rest aus der Reihe
- 45
- 50
- 55



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, =O, =S und R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)-substituiert sein kann;

n eins, zwei, drei oder vier;

m null oder eins;

i null oder eins;

q null oder eins;

p unabhängig voneinander null, eins oder zwei;

r null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;

s null, eins oder zwei;

t null, eins oder zwei;

k null oder eins;

v null, eins, zwei oder drei;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

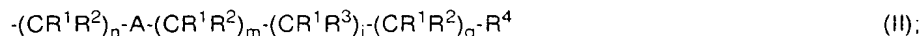


Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formeln I und Ia, worin bedeuten:

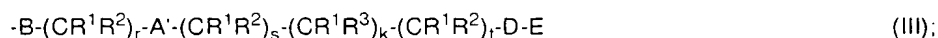
X Wasserstoff,  $\text{NR}^6\text{R}^6$  oder  $\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{R}^6$ ;

Y Wasserstoff;

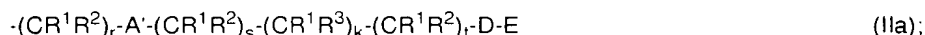
G einen Rest der Formel II



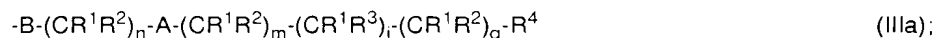
W einen Rest der Formel III



G<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIa



W<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIIa



A, A' unabhängig voneinander eine direkte Bindung,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$ -,  $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ - oder  $(\text{C}_5\text{-C}_6)$ -Arylen, wobei im Aryl-rest ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoffatome ersetzt sein können;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> Wasserstoff;

R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -Alkyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_{14})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_{14})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkyl,  $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ -Aryl,  $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkyl,  $\text{R}^6\text{R}^6\text{N}\cdot\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  oder  $\text{R}^6\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $\text{R}^6\text{R}^6\text{NR}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6$  oder  $\text{R}^6\text{OR}^7$ ;

R<sup>4</sup>  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ;

R<sup>5</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl;

R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkyl,  $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ -Aryl, worin ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder  $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkyl, worin im Arylteil ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können;

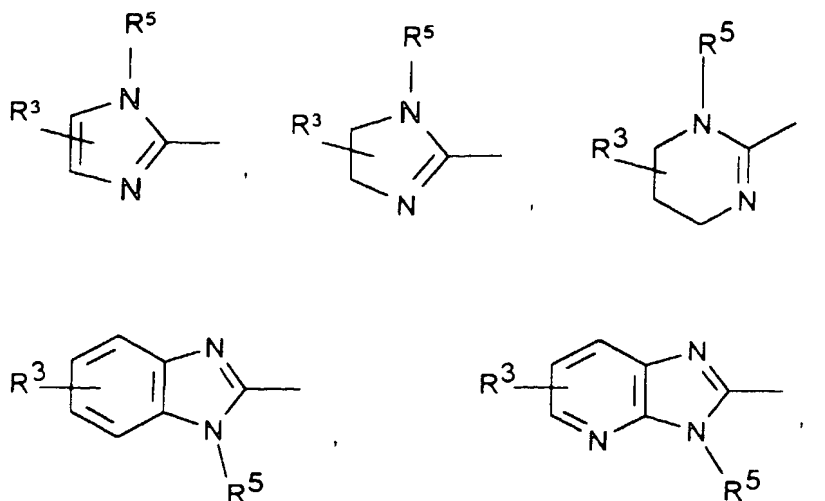
R<sup>7</sup> eine direkte Bindung;

R<sup>8</sup> unabhängig voneinander Hydroxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy,  $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoxy,  $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ -Aryloxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoxy,  $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoxy oder den Rest einer Aminosäure;

B  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{NR}^5$ -, eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome, wie beispielsweise Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$  und  $\text{R}^3$  substituiert sein kann;

D eine direkte Bindung,  $-\text{NR}^6$ -,  $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^6$ - oder  $-\text{NR}^6\text{-C}(\text{O})$ -;

E Wasserstoff,  $\text{R}^6\text{-C}(=\text{NR}^6)\text{-NR}^6$ -,  $\text{R}^6\text{R}^6\text{N}\text{-C}(=\text{NR}^6)$ -,  $\text{R}^6\text{R}^6\text{N}\text{-C}(=\text{NR}^6)\text{-NR}^6$ - oder einen Rest aus der Reihe



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, =O, =S und R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)-substituiert sein kann;

- r null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;  
 s null oder eins;  
 t null oder eins;  
 k null oder eins;  
 n eins, zwei, drei oder vier;  
 m null oder eins;  
 i null oder eins;  
 q null oder eins;

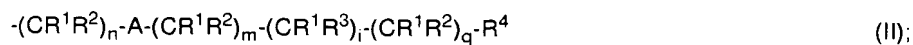
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

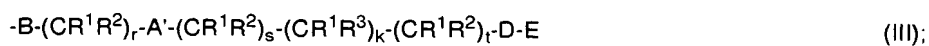
X Wasserstoff, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup> oder NH-CO-R<sup>6</sup>;

Y Wasserstoff;

G einen Rest der Formel II

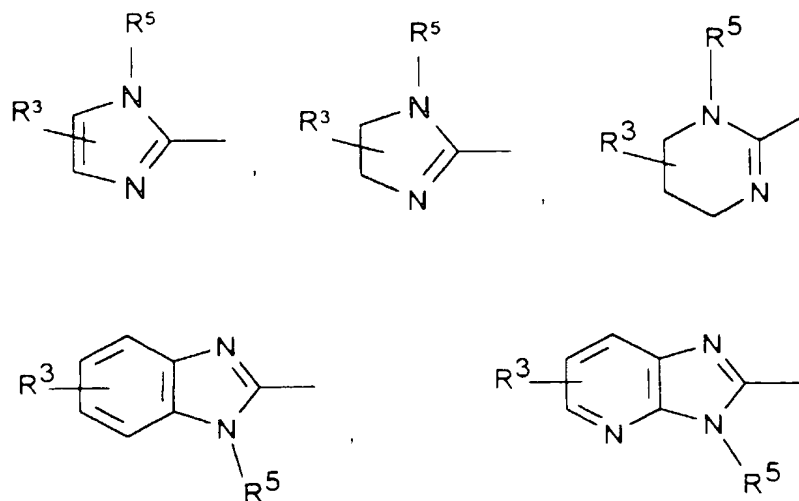


W einen Rest der Formel III



A, A' eine direkte Bindung;

- $R^1, R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_5-C_6)$ -Aryl oder  $(C_5-C_6)$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl;
- $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^6R^6N-R^7$ ,  $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6SO_2N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)R^7$  oder  $R^6N(R^6)C(O)R^7$ , wobei Alkyl einfach oder mehrfach gesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $R^6R^6NR^7$ ,  $R^6C(O)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)R^7$ ,  $R^6$  oder  $R^6OR^7$ ;
- $R^4$   $C(O)R^8$ ;
- $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl;
- $R^6, R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, worin in den Arylresten 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, und wobei auch  $R^6$  und  $R^6$  gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden können, das gegebenenfalls auch zusätzliche, insbesondere ein, zwei oder drei, Heteroatome aus der Reihe N, S, O enthalten kann;
- $R^7$  eine direkte Bindung;
- $R^8$  unabhängig voneinander Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryloxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy;
- B 1,4-Piperidindiyl oder 1,4-Piperazindiyl, wobei im Falle des 1,4-Piperidindiyl-Restes das Stickstoffatom des Piperidins an das Puringerüst gebunden ist;
- D eine direkte Bindung,  $-NR^6-$ ,  $-C(O)-NR^6-$  oder  $-NR^6-C(O)-$ ;
- E Wasserstoff,  $R^6-C(=NR^6)NR^6-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6-$  oder einen Rest aus der Reihe



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $=O$ ,  $=S$  und  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$  substituiert sein kann;

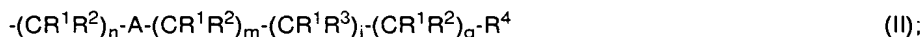
- r null, eins oder zwei;
- s null oder eins;

- t null oder eins;  
 k null oder eins;  
 5 n null, eins oder zwei;  
 m null oder eins;  
 i null oder eins;  
 10 q null oder eins;

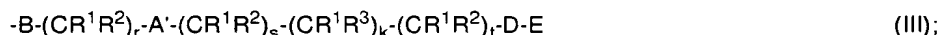
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

- 15 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

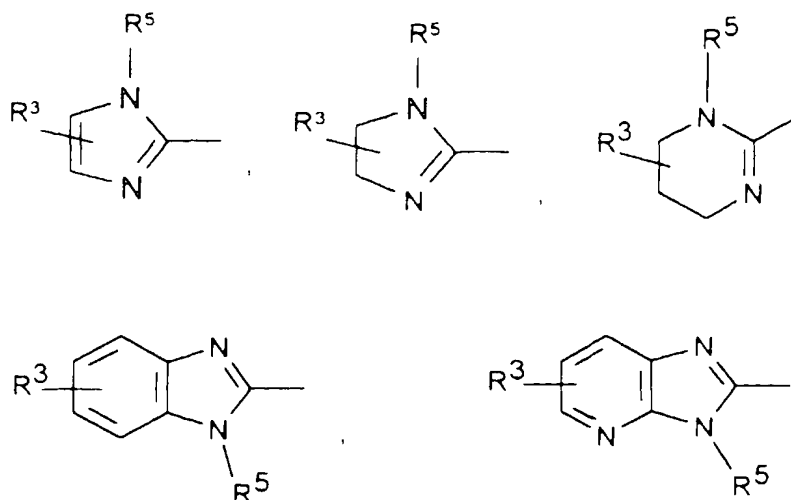
- X Wasserstoff;  
 Y Wasserstoff;  
 20 G einen Rest der Formel II



- 25 W einen Rest der Formel III



- A, A' eine direkte Bindung;  
 30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff;  
 R<sup>3</sup> R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>N-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup> oder R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, insbesondere R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>;  
 35 R<sup>4</sup> C(O)R<sup>8</sup>;  
 R<sup>5</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff;  
 40 R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, worin in Arylresten 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, und wobei auch R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden können, das gegebenenfalls auch zusätzliche, insbesondere ein, zwei oder drei, Heteroatome aus der Reihe N, S, O enthalten kann;  
 45 R<sup>7</sup> eine direkte Bindung;  
 R<sup>8</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, insbesondere Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy;  
 50 B 1,4-Piperidindiyl, wobei das Stickstoffatom des Piperidins an das Puringerüst gebunden ist;  
 55 D -NR<sup>6</sup>- oder -C(O)-NR<sup>6</sup>-, wobei in der Gruppe -C(O)-NR<sup>6</sup>- das Stickstoffatom an die Gruppe E gebunden ist;  
 E R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)- oder einen Rest aus der Reihe



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $=O$ ,  $=S$  und  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$  substituiert sein kann;

r null oder eins

s null;

t null;

k null;

n eins;

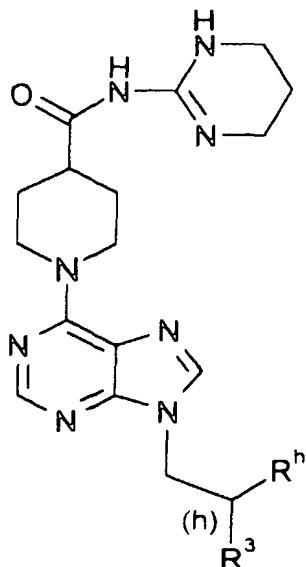
m null;

i eins;

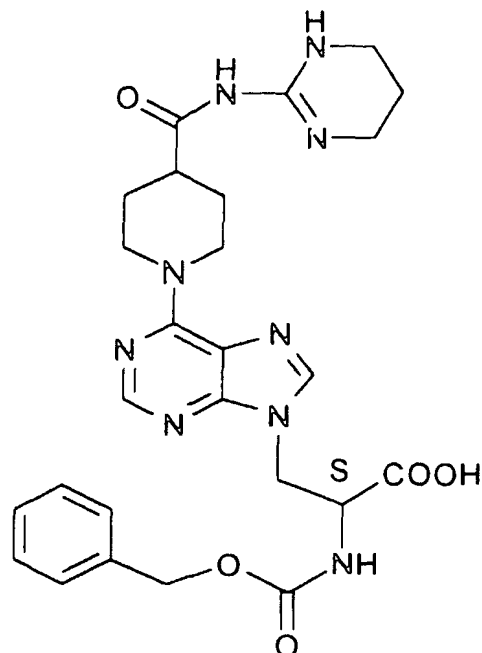
q null;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

Speziell bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel Ih,



(Ih)



(Ik)

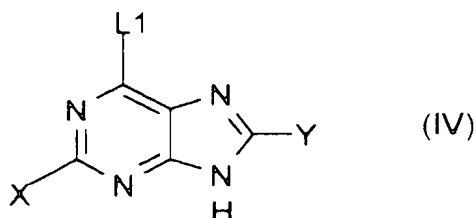
worin R<sup>3</sup> für R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>N-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup> oder R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, insbesondere für R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, steht und R<sup>h</sup> für die Carbonsäuregruppe COOH oder für ein Carbonsäurederivat steht, zum Beispiel für einen Ester wie beispielsweise einen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylester, also zum Beispiel für die Gruppe COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs. In Verbindungen der Formel Ih, in denen R<sup>7</sup> für eine direkte Bindung steht, hat bevorzugt das stereochemische Zentrum (h) in der Formel Ih die S-Konfiguration. Verbindungen der Formel Ih, in denen R<sup>7</sup> für eine direkte Bindung steht, können als an der 2-Aminogruppe gegebenenfalls substituierte 2-Amino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure und Derivate davon, zum Beispiel Ester davon, benannt werden. Besonders speziell bevorzugt ist die 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure der Formel Ik und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

Verbindungen der Formeln I und Ia können generell, beispielsweise im Zuge einer konvergenten Synthese, durch Verknüpfung zweier oder mehrerer Fragmente, die sich retrosynthetisch aus der Formeln I und Ia ableiten lassen, hergestellt werden.

Bei der Herstellung der Verbindungen der Formeln I und Ia kann es generell im Laufe der Synthese vorteilhaft oder nötig sein, funktionelle Gruppen, die im jeweiligen Syntheseschritt zu unerwünschten Reaktionen oder Nebenreaktionen führen könnten, in Form von Vorstufen einzusetzen, die später in die gewünschten funktionellen Gruppen überführt werden, oder funktionelle Gruppen durch eine dem Syntheseproblem angepaßte Schutzgruppenstrategie temporär zu blockieren, was dem Fachmann bekannt ist (Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß einer oder mehrere der folgenden Schritte zum Aufbau der Verbindungen der Formel I durchgeführt werden.

a1) Eine Verbindung der Formel IV,

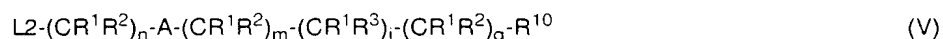


worin

L1 für eine übliche, dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, OTos oder OMes, bevorzugt für Chlor oder Brom steht, und

X und Y wie oben definiert sind, jedoch funktionelle Gruppen gegebenenfalls auch in Form von Vorstufen vorliegen können oder temporär mit einer Schutzgruppe geschützt sein können,

wird mit einer Verbindung der Formel V,



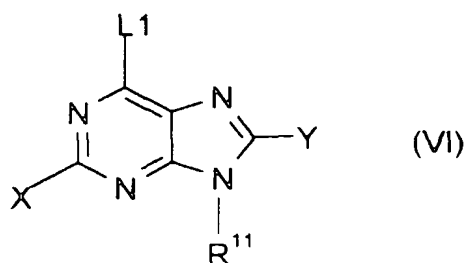
worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, n, m, i und q wie oben definiert sind,

$R^{10}$  wie oben die Gruppe  $R^4$  definiert ist, jedoch gegebenenfalls mit einer Schutzgruppe geschützt ist, beispielsweise für  $R^4 = COOH$  mit einer tert-Butyl- oder einer Methyl- oder Ethylschutzgruppe,

L2 Hydroxy oder eine dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, OTos, OMes oder OTf bedeutet,

zu einer Verbindung der Formel VI umgesetzt,



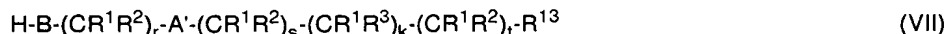
worin

$R^{11}$  für  $-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^{10}$  steht und ansonsten die obigen Bedeutungen gelten,

wobei die Umsetzung nach dem Fachmann bekannten Methoden (s. Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition, Wiley, 1992) erfolgen. Bevorzugt wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, beispielsweise DCM,  $CHCl_3$ , THF, Diethylether, n-Heptan, n-Hexan, n-Pentan, Cyclohexan, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Acetonitril, DMF, DMSO, Dioxan, Toluol, Benzol, Essigsäureethylester oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, gearbeitet, gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie beispielsweise Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid (LDA), Natriumhydrid, Natriumamid, Kalium-tert-butylat,  $CaCO_3$ ,

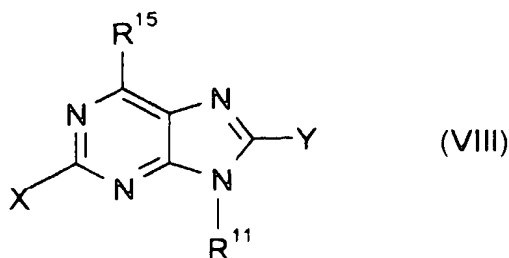
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder komplexen Basen (Natriumamid/R<sup>12</sup>ONa, wobei R<sup>12</sup> für (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> steht). Für L<sub>2</sub> = OH kann die Umsetzung beispielsweise nach den für die Mitsunobu-Reaktion beschriebenen Bedingungen erfolgen (Hughes, Organic Reactions 42 (1992) 335-656), beispielsweise durch Umsetzung mit Triphenylphosphin und DEAD in THF.

a2) Die Verbindung der Formel VI wird mit einer Verbindung der Formel VII,



umgesetzt, worin R<sup>13</sup> für -D-E oder eine Gruppe R<sup>14</sup> steht, die sich in D-E umwandeln läßt und die gegebenenfalls mit geeigneten Schutzgruppen versehen ist, und für die ansonsten die obigen Bedeutungen gelten. R<sup>14</sup> steht beispielsweise für eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe -NHR<sup>6</sup>, wobei als Schutzgruppe beispielsweise die Boc-Schutzgruppe eingesetzt werden kann, einen geschützten Carbonsäureester, einen Aldehyd -C(O)H, eine Ketogruppe -C(O)R<sup>6</sup>, oder eine geschützte Mercaptogruppe.

Dabei wird eine Verbindung der Formel VIII



erhalten, worin

R<sup>15</sup> für -B-(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>r</sub>-A'-(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>s</sub>-(CR<sup>1</sup>R<sup>3</sup>)<sub>k</sub>-(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>-R<sup>13</sup> steht und für die ansonsten die obigen Bedeutungen gelten.

Die Umsetzung erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden (s. Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition, Wiley, 1992) bevorzugt in einem geeigneten organischen Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, beispielsweise DCM, CHCl<sub>3</sub>, THF, Diethylether, n-Heptan, n-Hexan, n-Pentan, Cyclohexan, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Acetonitril, DMF, DMSO, Dioxan, Toluol, Benzol, Essigsäureethylester oder Gemischen dieser Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie beispielsweise Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid (LDA), Natriumhydrid, Natriumamid, Kalium-tert-butylat, CaCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder komplexen Basen (Natriumamid/R<sup>12</sup>ONa, wobei R<sup>12</sup> für (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> steht), wobei für B = NR<sup>6</sup> auch ein Überschuß an VII als Base dienen kann.

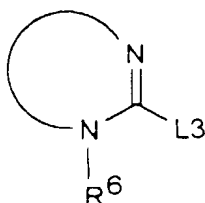
a3) Gegebenenfalls werden die Schutzgruppen in der Verbindung der Formel VIII nach bekannten Methoden (Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991) an R<sup>13</sup> und/oder R<sup>10</sup> abgespalten. Steht beispielsweise R<sup>13</sup> für eine mit Boc geschützte Aminogruppe, so kann die Boc-Gruppe beispielsweise durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure abgespalten werden.

a4) Danach wird gegebenenfalls R<sup>13</sup> in der Verbindung der Formel VIII nach bekannten Verfahren zur Gruppe D-E umgesetzt, beispielsweise nach einem der folgenden Verfahren.

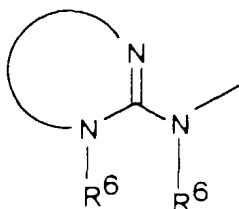
a4.1) Durch Umsetzung von Verbindungen mit R<sup>13</sup> = NHR<sup>6</sup> mit 1H-Pyrazol-1-carboxamidin oder Cyanamid wird ein Guanidin erhalten (siehe Bernatowicz et al., J. Org. Chem. 57 (1992) 2497).

a4.2) Durch Umsetzung von Verbindungen mit R<sup>13</sup> = NHR<sup>6</sup> mit einem Monocyclus oder Polycyclus des Typs



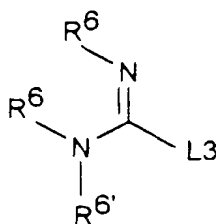


in dem L3 eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe wie zum Beispiel Halogen oder SH, SCH<sub>3</sub>, SOCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder HN-NO<sub>2</sub> darstellt, werden Verbindungen mit der Endgruppe

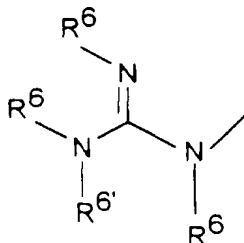


erhalten (zum Verfahren siehe zum Beispiel A.F. McKay et al., J. Med. Chem. 6 (1963) 587; M.N. Buchman et al., J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 766; F. Jung et al., J. Med. Chem. 34 (1991) 1110; oder G. Sorba et al., Eur. J. Med. Chem. 21 (1986), 391)

a4.3) Durch Umsetzung von Verbindungen mit R<sup>13</sup> = NHR<sup>6</sup> mit Verbindungen des Typs

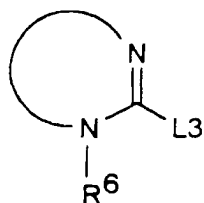


in denen L3 eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe wie zum Beispiel Halogen oder SH, SCH<sub>3</sub>, SOCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder HN-NO<sub>2</sub> darstellt, werden Verbindungen mit der Endgruppe

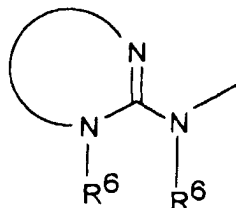


erhalten (zum Verfahren siehe zum Beispiel Miller, Synthesis 1986, 777; oder Brimble, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1990) 311).

a4.4) Durch Umsetzung von Verbindungen mit R<sup>13</sup> = NHR<sup>6</sup> mit einem Monocyclus oder Polycyclus des Typs

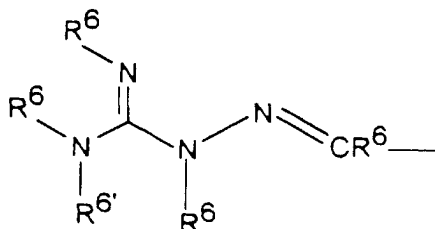


in dem L3 eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe wie zum Beispiel SCH<sub>3</sub> darstellt, werden Verbindungen mit der Endgruppe

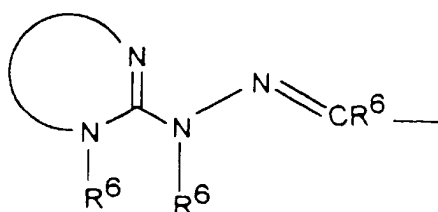


erhalten (zum Verfahren siehe zum Beispiel T. Hiroki et al., Synthesis (1984) 703; oder M. Purkayastha et al., Indian J. Chem. Sect. B 30 (1991) 646).

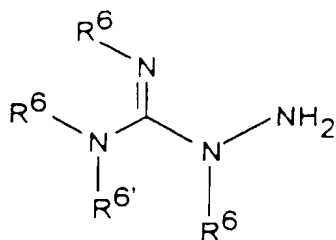
a 4.5) Verbindungen, in denen -D-E den Rest eines Aminoguanidinylimins des Typs



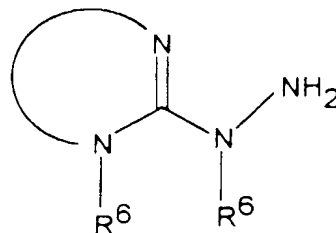
oder eines cyclischen Aminoguanidinylimins des Typs



bedeutet, können beispielsweise durch Kondensation von Verbindungen der Formel

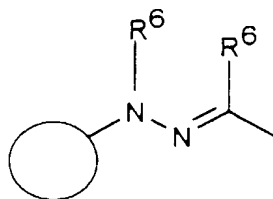


oder



mit Ketonen oder Aldehyden des Typs  $O=C(R^6)$ - oder entsprechenden Acetalen oder Ketalen nach gängigen Literaturverfahren hergestellt werden, beispielsweise analog N. Desideri et al., Arch. Pharm. 325 (1992) 773-777 oder A. Alves et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 21 (1986) 297-304, wobei obige Aminoguanidinylimine gegebenenfalls als E/Z-Isomerengemische anfallen können, die nach gängigen Chromatographieverfahren getrennt werden können.

a4.6) Verbindungen, in denen -D-E für  $R^6-C(=NR^6)-NR^6-N=C(R^6)$ - oder für einen Monocyclus oder einen Polycyclus enthaltenden Rest des Typs

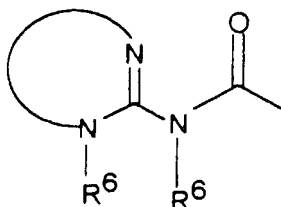


steht, können analog a4.5) erhalten werden.

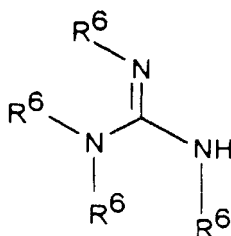
a4.7) Verbindungen, in denen -D- für  $-S(O)_2NR^6$ - steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen mit  $R^{13} = SH$  nach literaturbekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 1058ff) zu Sulfonsäuren ( $R^{13} = SO_3H$ ) oxidiert, aus denen dann zum Beispiel direkt oder über entsprechende Sulfonsäurehalogenide durch Knüpfung einer Amidbindung die Verbindungen mit -D- =  $-S(O)_2NR^6$ - hergestellt werden, wobei oxidationsempfindliche Gruppen im Molekül, wie zum Beispiel Aminogruppen, Amidinogruppen oder Guanidinogruppen, falls erforderlich vor Durchführung der Oxidation durch geeignete Schutzgruppen geschützt werden.

a4.8) Verbindungen, in denen -D- für  $-S(O)NR^6$ - steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen mit  $R^{13} = SH$  in das entsprechende Sulfid überführt und anschließend mit meta-Chlorperbenzoesäure zu den Sulfinsäuren ( $R^{13} = SO_2H$ ) oxidiert (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 618f), aus denen nach literaturbekannten Methoden die entsprechenden Sulfinsäureamide hergestellt werden können. Generell können auch andere literaturbekannte Methoden zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I und Ia mit -D- =  $-S(O)_uNR^6$ - ( $u = 1, 2$ ) Anwendung finden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 618ff oder Bd. E11/2, Stuttgart 1985, S. 1055ff).

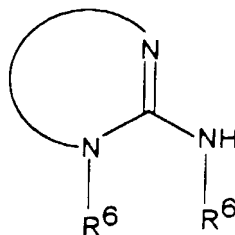
a4.9) Verbindungen, in denen -D-E für  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6-C(O)$ - oder den Rest eines cyclischen Acylguanidins des Typs



steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung, in der  $R^{13}$  für  $-C(O)-L4$  steht und  $L4$  für eine leicht nukleophil substituierbare Abgangsgruppe steht, mit dem entsprechenden Guanidin(derivat) des Typs



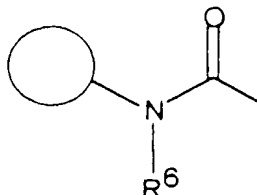
oder dem cyclischen Guanidin(derivat) des Typs



umsetzt. Die vorstehend bezeichneten aktivierten Säurederivate mit der Gruppe  $L4(O)C-$ , worin  $L4$  beispielsweise eine Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthiogruppe, Methylthiogruppe, 2-Pyridylthiogruppe oder einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeuten kann, werden vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäurechloriden ( $L4 = Cl$ ) erhalten, die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren, beispielsweise mit Thionylchlorid, herstellen kann. Neben den Carbonsäurechloriden ( $L4 = Cl$ ) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate mit der Gruppe Typs  $L4(O)C-$  in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren ( $L4 = OH$ ) herstellen, wie beispielsweise die Methylester ( $L4 = OCH_3$ ) durch Behandeln mit gasförmigem  $HCl$  in Methanol, die Imidazole ( $L4 = 1\text{-Imidazolyl}$ ) durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol (vgl. Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)) oder die gemischten Anhydride ( $L4 = C_2H_5OC(O)O$  bzw.  $TosO$ ) mit  $Cl-COOC_2H_5$  bzw. Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel. Die Aktivierung der Carbonsäuren kann auch mit Carbodiimiden wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCCl) oder mit  $O-((\text{Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino})-1,1,3,3\text{-tetramethyluronium-tetrafluoroborat}$  ("TOTU") (König et al., Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990, (Eds. Giralt, Andreu), Escom, Leiden, 1991, S. 143) und anderen in der Peptidchemie gebräuchlichen Aktivierungs-Reagentien erfolgen (eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben). Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivats mit der Gruppe Typs  $L4(O)C-$  mit dem jeweiligen Guanidin(derivat) erfolgt bevorzugt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren, inerten organischen Lösungsmittel, wobei die Umsetzung der Methylester ( $L4 = OMe$ ) mit den jeweiligen Guanidinen vorteilhaft in Methanol, Isopropanol oder THF bei Temperaturen von  $20^\circ C$  bis

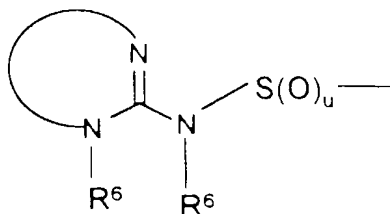
zur Siedetemperatur dieser Lösungsmittel erfolgt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen mit der Gruppe  $L4(O)C-$  mit salzfreien Guanidinen wird vorteilhaft in aprotischen inerten Lösungsmitteln wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan gearbeitet, wobei aber auch Wasser unter Gebrauch einer Base wie beispielsweise NaOH als Lösungsmittel bei der Umsetzung von Verbindungen mit der Gruppe  $L4(O)C-$  mit Guanidinen verwendet werden kann. Wenn  $L4 = Cl$  bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, zum Beispiel in Form von überschüssigem Guanidin(derivat), zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

a4.10) Verbindungen, in denen -D-E für  $R^6-C(=NR^6)-NR^6-C(O)-$  oder ein einen Monocyclus oder Polycyclus enthaltenden Rest des Typs



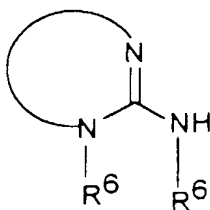
steht, können analog a4.9) erhalten werden.

a4.11) Verbindungen, in denen -D-E den Rest eines Sulfonylguanidins oder Sulfoxylguanidins des Typs  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6-S(O)_u-$  ( $u = 1, 2$ ) bzw.



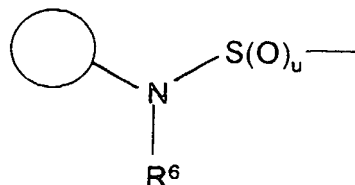
( $u = 1, 2$ )

darstellt, können nach literaturbekannten Verfahren durch Reaktion von Verbindungen der Formeln  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NHR^6$  bzw.



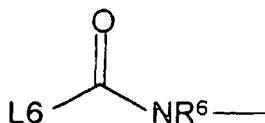
mit Verbindungen, in denen  $R^{13}$  für  $S(O)_u-L5$  ( $u = 1, 2$ ) steht und  $L5$  beispielsweise  $Cl$  oder  $NH_2$  bedeutet, hergestellt werden, zum Beispiel analog S. Birtwell et al., J. Chem. Soc. (1946) 491 oder Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983; S. 620 ff.

a4.12) Verbindungen, in denen -D-E für  $R^6-C(=NR^6)NR^6-S(O)_u-$  ( $u = 1, 2$ ) oder den einen Monocyclus oder Polycyclus enthaltenden Rest des Typs

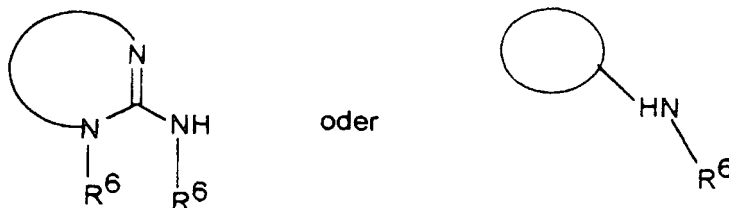


(u= 1, 2) steht, können analog a4.11) erhalten werden.

a4.13) Verbindungen, in denen -D- für -NR<sup>6</sup>-C(O)- steht, können zum Beispiel hergestellt werden, indem man eine Verbindung mit R<sup>13</sup> = -NHR<sup>6</sup> mit einem geeigneten Kohlensäurederivat, bevorzugt Phosgen, Diphosgen (Chlorameisensäure-trichlormethylester), Triphosgen (Kohlensäure-bis-trichlormethylester), Chlorameisensäure-ethylester, Chlorameisensäure-i-butylester, Bis-(1-hydroxy-1-H-benzotriazolyl)-carbonat oder N,N'-Carbonyldiimidazol, in einem gegenüber den verwendeten Reagentien inerten Lösungsmittel, bevorzugt DMF, THF oder Toluol, bei Temperaturen zwischen -20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 0°C und 60°C, zunächst zu einer Verbindung umsetzt, in der R<sup>13</sup> für



steht, wobei L6 je nach verwendetem Kohlensäurederivat beispielsweise eine Hydroxygruppe, Halogen wie beispielsweise Chlor, Ethoxy, Isobutoxy, Benzotriazol-1-oxy oder 1-Imidazolyl bedeutet. Die anschließende Umsetzung dieser Derivate mit R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)-NR<sup>6</sup>H oder R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>6</sup>)-NHR<sup>6</sup> oder mit der einen Monocyclus oder Polycyclus enthaltenden Verbindung des Typs



erfolgt dann wie vorstehend für die Herstellung von Acylguanidin(derivat)en in a4.9) beschrieben.

a4.14) Verbindungen der Formel I, in denen -D-E einen Bis-Aminotriazol-Rest oder einen Bis-Amino-oxadiazol-Rest darstellt, können beispielsweise nach P.J. Garrett et al., Tetrahedron 49 (1993) 165 oder R. Lee Webb et al., J. Heterocyclic Chem. 24 (1987) 275 hergestellt werden.

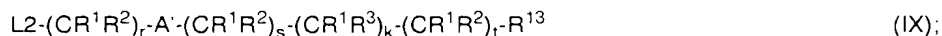
a4.15) Verbindungen der Formel I, in denen -D-E eine Harnstoffgruppe oder eine Thioharnstoffgruppe darstellt, können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden, wie sie beispielsweise zusammengefaßt sind in C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, zum Beispiel durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten.

a5) Nach der Umsetzung von R<sup>13</sup> in der Verbindung der Formel VIII zur Gruppe D-E werden gegebenenfalls weitere noch zu entfernende Schutzgruppen nach bekannten Verfahren (siehe Greene, Wuts, s.o.) abgespalten.

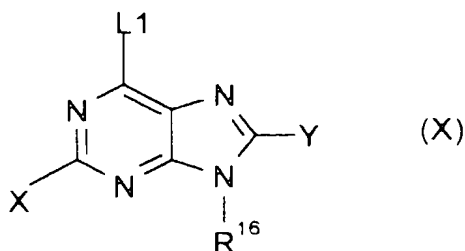
a6) Gegebenenfalls werden die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere in pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische, physiologisch verträgliche Salze, überführt und/oder in Prodrugs überführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin auch Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel Ia, die dadurch gekennzeichnet sind, daß einer oder mehrere der folgenden Schritte zum Aufbau der Verbindungen der Formel Ia durchgeführt werden.

b1) Eine Verbindung der Formel IV wird mit einer Verbindung der Formel IX,

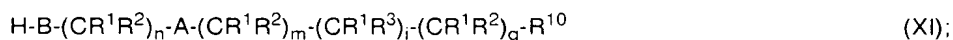


worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{A}'$ ,  $r$ ,  $s$ ,  $k$ ,  $t$ ,  $\text{R}^{13}$  und  $\text{L2}$  wie oben definiert sind,  
zu einer Verbindung der Formel X umgesetzt,

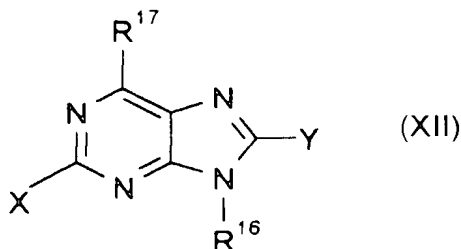


worin  $\text{R}^{16}$  für  $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_r-\text{A}'-(\text{CR}^1\text{R}^2)_s-(\text{CR}^1\text{R}^3)_k-(\text{CR}^1\text{R}^2)_t-\text{R}^{13}$  steht,  $\text{L1}$ ,  $\text{X}$  und  $\text{Y}$  wie oben definiert sind und ansonsten die oben angegebenen Bedeutungen gelten. Die Umsetzung erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden (s. Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition, Wiley, 1992), bevorzugt in einem geeigneten organischen Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, beispielsweise DCM,  $\text{CHCl}_3$ , THF, Diethylether, n-Heptan, n-Hexan, n-Pentan, Cyclohexan, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Acetonitril, DMF, DMSO, Dioxan, Toluol, Benzol, Essigsäureethylester oder Gemischen dieser Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie beispielsweise Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid (LDA), Natriumhydrid, Natriumamid, Kalium-tert-butylat,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , Triethylamin, Diisopropylethylamin oder komplexen Basen (Natriumamid/ $\text{R}^{12}\text{ONa}$ , wobei  $\text{R}^{12}$  für  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -Alkyl oder  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$  steht). Für  $\text{L2} = \text{OH}$  kann die Umsetzung beispielsweise nach den für die Mitsunobu-Reaktion beschriebenen Bedingungen erfolgen (Hughes, Organic Reactions 42 (1992) 335-656), beispielsweise durch Umsetzung mit Triphenylphosphin und DEAD in THF.

b2) Die Verbindung der Formel X wird mit einer Verbindung der Formel XI,



in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{B}$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $i$  und  $q$  wie oben definiert sind,  
zu einer Verbindung der Formel XII,



umgesetzt, worin  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{X}$  und  $\text{Y}$  wie oben definiert sind,  $\text{R}^{17}$  für  $-\text{B}-(\text{CR}^1\text{R}^2)_n-\text{A}-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m-(\text{CR}^1\text{R}^3)_i-(\text{CR}^1\text{R}^2)_q-\text{R}^{10}$  steht und ansonsten die oben angegebenen Bedeutungen gelten.

b3) Zur weiteren Synthese von Verbindungen der Formel Ia wird anschließend analog den Schritten a3) bis a6) bei der Synthese der Verbindungen der Formel I verfahren.

Im Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel I kann Schritt a2) auch vor a1) durchgeführt werden. Im Verfahren zur Synthese der Verbindungen der Formel Ia kann Schritt b2) auch vor b1) durchgeführt werden.

Die Einführung von Kohlenstoff-Substituenten in der 6-Position des Purin-Gerüsts kann zum Beispiel durchgeführt werden durch Stille-Kupplung, wie beispielsweise beschrieben in Langli et al., Tetrahedron 52 (1996) 5625; Gundersen, Tetrahedron Lett. 35 (1994) 3153, oder durch Heck-Kopplung, wie beispielsweise beschrieben in Koyama et al., Nucleic Acids Res., Symp. Ser. 11 (1982) 41.

Ein Substituent X in Position 2 des Purin-Gerüsts läßt sich auch am Ende der Synthese der Verbindungen der Formeln I und Ia nach bekannten Verfahren einführen, wie beispielsweise beschrieben in D. A. Nugiel, J. Org. Chem. 62 (1997) 201-203; N. S. Gray, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 1161 und der dort zitierten Literatur.

Ein für Y stehende Substituent in der 8-Position läßt sich nach bekannten Verfahren einführen, wie beispielsweise beschrieben in E. J. Reist et al., J. Org. Chem. 33 (1968) 1600; J. L. Kelley et al., J. Med. Chem. 33 (1990) 196; oder E. Vanotti et al., Eur. J. Chem. 29 (1994) 287.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I und Ia und ihre physiologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Präparaten verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I oder der Formel Ia oder eines Salzes davon oder eines Prodrugs davon neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise etwa 0.5 bis 90 Gew.-% der therapeutisch wirksamen Verbindungen.

Die Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, oder parenteral, zum Beispiel in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods, perkutan, zum Beispiel in Form von Salben oder Tinkturen, oder nasal, zum Beispiel in Form von Nasalsprays, erfolgen.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man zum Beispiel Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich zum Beispiel Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie zum Beispiel Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formeln I oder Ia und/oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten, ferner neben mindestens einer Verbindung der Formeln I oder Ia oder eines Salzes davon noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Bei oraler Verabreichung beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 5 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse. Auch bei intravenöser Applikation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.05 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel 2, 3 oder 4 Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

Außer als Arzneimittelwirkstoffe können die Verbindungen der Formeln I und Ia auch für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in vitro-Diagnosen, und als Hilfsmittel bei biochemischen Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine Inhibierung des Vitronectinrezeptors oder eine Beeinflussung von Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen beabsichtigt wird. Weiterhin können sie als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer Verbindungen dienen, insbesondere anderer Arzneimittelwirkstoffe, die aus den Verbindungen der Formeln I und Ia beispielsweise durch Abwandlung oder Einführung von Resten oder Gruppen erhältlich sind.

#### Verwendete Abkürzungen:

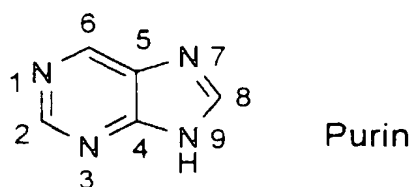
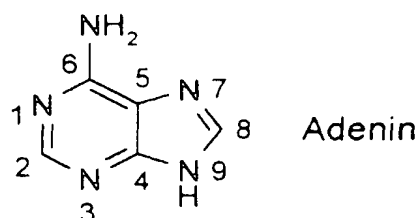
AcOH	Essigsäure
Boc	tert-Butoxycarbonyl
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid



DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
5 DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Ethylacetat
HOObt	3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin
MeOH	Methanol
Mes	Methylsulfonyl
10 RT	Raumtemperatur
Tf	Trifluormethylsulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
Tos	p-Toluolsulfonyl
Z	Benzyloxycarbonyl

## Beispiele

Verbindungen der Formeln I und Ia, die in der 6-Position des Purin-Gerüsts eine Aminogruppe enthalten, die nicht Bestandteil eines Ringes ist, können auch als Abkömmlinge des Adenins (= 6-Amino-purin) angesehen werden und bei der Benennung der Verbindungen als solche bezeichnet werden. Substituenten, die an



das Stickstoffatom der Aminogruppe in der 6-Position des Adenins gebunden sind, werden bei dieser Bezeichnungsweise mit dem Zusatz N<sup>6</sup> versehen. Substituenten, die an das Ring-Stickstoffatom in der 9-Position gebunden sind, werden mit dem Zusatz N<sup>9</sup> versehen. Im Namen des Substituenten wird am Anfang angegeben, über welche Position in dem Substituenten der Substituent bei der gewählten Bezeichnungsweise an das Stickstoffatom N<sup>6</sup> oder N<sup>9</sup> gebunden ist. Entsprechendes gilt für Verbindungen, die als N<sup>9</sup>-substituierte Abkömmlinge des Purins bezeichnet werden.

## Beispiel 1

N<sup>6</sup>-(1-(5-Guanidinopentyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

1a) N<sup>9</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-6-chlorpurin

2.63 g (17 mmol) 6-Chlorpurin und 4.46g (16.5 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in 50 ml absol. THF suspendiert. Zu dieser Mischung wurden bei RT 2.56 ml (16.3 mmol) DEAD zugegeben und 15 Minuten bei RT gerührt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Zu dieser Lösung wurden 3.78g (12.8 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-L-serin-tert-butylester (hergestellt nach M. Schultz, H. Kunz, Tetrahedron: Asymmetry 4 (1993) 1205-1220), gelöst in 50 ml absol. THF, während 1.5 h zugegeben. Danach wurde für weitere 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und über Kieselgel chromatographiert (Toluol:EE 98:2 bis 7:3), wobei 2.85 g (51 %) reines Produkt erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.30 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4.48-4.73 (m, 3H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>-CH(NHZ)); 4.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Aryl); 7.19-7.40 (m, 5H, Aryl-H); 7.87 (d, 1H, NH); 8.61 + 8.77 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (FAB): m/e = 432.1 (100%; (M+H)<sup>+</sup>); 376.0 (60).

1b) N<sup>6</sup>-(1-(5-(tert-Butyloxycarbonylamino)pentyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-adenin

Zu einer Lösung von 431 mg (1 mmol) N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butyl-propionat))-6-chlorpurin

(Beispiel 1a) und 404 mg (2 mmol) 5-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-pentylamin in 5 ml absol. DMF wurden 0.170 ml (1 mmol) DIPEA und 5 mg Kaliumiodid zugegeben und die Mischung 72 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Toluol:EE 7:3 bis 1:2), wobei 190 mg (32 %) reines Produkt erhalten wurden.

MS (FAB): m/e = 598.3 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

1c) N<sup>6</sup>-(1-(5-Aminopentyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

190 mg (0.32 mmol) N<sup>6</sup>-(1-(5-(tert-Butyloxycarbonylamino)pentyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-adenin (Beispiel 1b) wurden in 2 ml 90 %iger Trifluoressigsäure gelöst und 2 h bei RT gerührt. Es wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal mit Essigsäure ko-evaporiert. Danach wurde in Wasser aufgelöst und gefriergetrocknet. Ausbeute: 134 mg (95 %).

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 442.3 (20 %; (M+H)<sup>+</sup>), 308.2 (35).

1d) N<sup>6</sup>-(1-(5-Guanidinopentyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

34 mg (0.077 mmol) N<sup>6</sup>-(1-(5-Aminopentyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin (Beispiel 1c) wurde in 1.5 ml Wasser und 0.5 ml DMF gelöst und mit 0.033 ml (0.193 mmol) DIPEA und 13.5 mg (0.092 mmol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-Hydrochlorid versetzt und 40 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Zur weiteren Reinigung wurde über Kieselgel chromatographiert (DCM:Methanol:Essigsäure:Wasser 15:5:1:1). Ausbeute: 70 %.

MS (FAB): m/e = 484.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

## Beispiel 2

N<sup>6</sup>-(1-(4-Guanidinobutyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

2a) N<sup>6</sup>-(1-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)butyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-adenin

Synthese analog 1b aus 431 mg (1 mmol) N<sup>9</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)-tert-butyl-propionat))-6-chlorpurin (Beispiel 1a) und 376 mg (2 mmol) 4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-butylamin. Ausbeute: 214 mg (37 %).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.30 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc); 2.92 (t, 2H, C<sup>2</sup>-NH-CH<sub>2</sub>); 4.31-4.58 (m, 3H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Aryl); 6.99 (t, 1H, C<sup>2</sup>-NH); 7.10-7.38 (m, 5H, Aryl-H); 7.75 (m, 1H, NH-Boc); 7.91 (d, 1H, NH-Z); 8.02 + 8.20 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 584.3 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

2b) N<sup>6</sup>-(1-(4-Aminobutyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus N<sup>6</sup>-(1-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)butyl)-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-adenin (Beispiel 2a). Ausbeute: 96 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 428.2 (100%; (M+H)<sup>+</sup>), 294.1 (70).

2c) N<sup>6</sup>-(1-(4-Guanidinobutyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(1-(4-Aminobutyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin (Beispiel 2b). Ausbeute: 76 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 470.1 (20 %; (M+H)<sup>+</sup>).

## Beispiel 3

$N^6$ -(1-(3-Guanidinopropyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

5 3a)  $N^6$ -(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-adenin

Synthese analog 1b aus 60 mg (0.14 mmol)  $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butyl-propionat))-6-chlorpurin (Beispiel 1a) und 30 mg (0.17 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-propylamin. Ausbeute: 30 mg (38 %).

10  $^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.28 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ); 1.36 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ); 1.68 (m, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ); 1.41 (m, 2H,  $CH_2$ ); 2.98 (t, 2H,  $C^2-NH-CH_2$ ); 3.46 (t, 2H,  $CH_2-NH-Boc$ ); 4.29-4.59 (m, 3H,  $N^1-CH_2-CH(NH_2)$ ); 5.00 (s, 2H,  $CH_2-Aryl$ ); 6.82 (t, 1H,  $C^2-NH$ ); 7.21-7.40 (m, 5H,  $Aryl-H$ ); 7.72 (m, 1H,  $NH-Boc$ ); 7.91 (d, 1H,  $NH-Z$ ); 8.03 + 8.20 (2 s, 2H,  $C^6-H + C^8-H$ ).

MS (ES+): m/e = 570.3 (100 %;  $(M+H)^+$ ).

15

3b)  $N^6$ -(1-(3-Aminopropyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus  $N^6$ -(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-adenin (Beispiel 3a). Ausbeute: 100 %.

20

MS (ES+): m/e = 414.2 (100 %;  $(M+H)^+$ ), 280.1 (30).

3c)  $N^6$ -(1-(3-Guanidinopropyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

25 Synthese analog Beispiel 1d aus  $N^6$ -(1-(3-Aminopropyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin (Beispiel 3b). Ausbeute: 66 %.

MS (ES+): m/e = 456.3 (20 %;  $(M+H)^+$ ), 130.1 (100).

30 Beispiel 4

$N^6$ -(1-(4-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)butyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin

35 153 mg (0.36 mmol)  $N^6$ -(1-(4-aminobutyl))- $N^9$ -(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-adenin (Beispiel 2b) und 88 mg (0.36 mmol) 2-(Methylmercapto)-2-imidazolin-Hydroiodid wurden in 2 ml Wasser gelöst und mit 1 N NaOH auf pH 9.0 eingestellt. Es wurde 100 h bei 50°C gerührt. Danach wurde die Lösung mit 1 N HCl auf pH 1.5 gebracht, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mehrfach über Kieselgel chromatographiert (DCM:MeOH 9:1 bis 1:2, jeweils mit 0.1% AcOH, 0.1%  $H_2O$ ), dann DCM:MeOH: $H_2O$ :AcOH 8:2:0.4:0.4. Ausbeute: 7 mg (4 %).

40 MS (FAB): m/e = 496.2 ( $M+H^+$ , 100 %); 518.2 ( $M+Na^+$ , 50).

Beispiel 5

$N^6$ -(1-(3-Guanidinopropyl))- $N^9$ -(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-adenin

45

5a)  $N^9$ -(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure-tert-butylester))-6-chlorpurin

Synthese analog Beispiel 1a aus 6-Chlorpurin und N-Benzoyloxycarbonyl-L-homoserin-tert-butylester. Ausbeute: 24 %.

50

$^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.34 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ); 2.08-2.43 (m, 2H,  $N-CH_2-CH_2-CH$ ); 3.81-3.93 (m, 1H,  $CH-NH_2$ ); 4.39 (t, 2H,  $N^9-CH_2$ ); 5.02 (s, 2H,  $CH_2-Aryl$ ); 7.26-7.42 (m, 5H,  $Aryl-H$ ); 7.87 (d, 1H,  $NH$ ); 8.63 + 8.75 (2 s, 2H,  $C^6-H + C^8-H$ ).

MS (FAB): m/e = 446.1 (100%;  $(M+H)^+$ ); 390.1 (65).

55

5b) N<sup>6</sup>-(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure-tert-butylester))-adenin

Synthese analog 1b aus 50 mg (0.11 mmol) N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure-tert-butylester))-6-chlorpurin (Beispiel 5a) und 38 mg (0.22 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-propylamin. Ausbeute: 26 mg (41 %).

MS (ES+): m/e = 584.3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

5c) N<sup>6</sup>-(1-(3-Aminopropyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus N<sup>6</sup>-(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure-tert-butylester))-adenin (Beispiel 5b). Ausbeute: 94 %.

MS (FAB): m/e = 428.3 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

5d) N<sup>6</sup>-(1-(3-Guanidinopropyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(1-(3-Aminopropyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-adenin (Beispiel 5c). Ausbeute: 71 %.

MS (FAB): m/e = 470.3 (70%; (M+H)<sup>+</sup>).

5e) N-Benzoyloxycarbonyl-L-homoserin

6 g (50.4 mmol) L-Homoserin wurden in 50 ml DMF weitgehend gelöst und bei 0°C portionsweise mit 12.56 g (50.4 mmol) N-(Benzoyloxycarbonyloxy)-succinimid versetzt. Es wurde 1 h bei 0°C, dann 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand zwischen EE und einer gesättigten NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung, mit 5 %iger Citronensäure und nochmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der kristalline Rückstand wurde in Ether verrührt, abgesaugt, mit Ether und Pentan gewaschen. Ausbeute: 9.55 g (75 %).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.61-1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 3.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 4.08 (m, 1H, CH-NH-Z); 4.57 (s, breit, 1H, OH); 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7.32 (m, 5H, Aryl-H), 7.49 (d, 1H, NH-Z).

MS (CI+): m/e = 236.1 (M+H<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 20%); 192.1 (50); 91.0 (100).

5f) N-Benzoyloxycarbonyl-L-homoserin-tert-butylester

3.8g (15 mmol) Z-L-Homoserin und 3.42g (15 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid wurden unter Argon in 110 ml N-Methyl-2-pyrrolidon gelöst und nacheinander mit 53.9 g (390 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 98.7 g (720 mmol) tert-Butylbromid versetzt. Es wurde 22 h bei 55 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 1.5 l Eiswasser gegossen, zweimal mit Toluol extrahiert, die organische Phase zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Produkt wurde zur weiteren Reinigung über Kieselgel chromatographiert (n-Heptan : EE 7:3 bis 1:1). Ausbeute: 2.0 g (43.1 %).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9H, tBu); 1.51-1.74 + 2.03-2.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); 3.01 (s, breit, 1H, OH); 3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 4.41 (m, 1H, CH-NH-Z); 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 5.60 (d, 1H, NH-Z); 7.36 (m, 5H, Aryl-H).

MS (CI+): m/e = 310.3 (M+H<sup>+</sup>, 50 %); 254.2 (100).

Beispiel 6

N<sup>6</sup>-(1-(4-Guanidinobutyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-adenin

6a) N<sup>6</sup>-(1-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)butyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure-tert-butylester))-adenin

Synthese analog 1b aus 50 mg (0.11 mmol) N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure-tert-butylester))-6-chlorpurin (Beispiel 5a) und 41 mg (0.22 mmol) 4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-butylamin. Ausbeute: 38 mg (58 %).

MS (ES+): m/e = 598.3 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

6b) N<sup>6</sup>-(1-(4-Aminobutyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2-(benzyloxycarbonyl-amino)buttersäure))-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus N<sup>6</sup>-(1-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)butyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonyl-amino)buttersäure-tert-butylester))-adenin (Beispiel 6a). Ausbeute: 100 %.

MS (FAB): m/e = 442.3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

6c) N<sup>6</sup>-(1-(4-Guanidinobutyl))-N<sup>9</sup>-(4-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(1-(4-Aminobutyl))-N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-adenin (Beispiel 6b). Ausbeute: 65 %.

MS (ES+): m/e = 484.3 (5 %; (M+H)<sup>+</sup>), 350.2 (10), 333.2 (5), 130.0 (100).

#### Beispiel 7

N<sup>6</sup>-(1-(3-Guanidinopropyl))-N<sup>9</sup>-(3-propionsäure)-adenin

7a) N<sup>9</sup>-(3-Propionsäure-tert-butylester)-6-chlorpurin

15.45g (0.1 mol) 6-Chlorpurin, 43.5 ml (0.3 mol) tert-Butylacrylat und 1.34ml (7 mmol) 5.22 N Natriummethanolat (in MeOH) wurden in 400 ml absol. MeOH gelöst und unter nochmaligem Zusatz von 2.6 ml (14 mmol) 5.22 N Natriummethanolat (in MeOH) 4.5 h unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurde abgesaugt, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand über Kieselgel (+10 % H<sub>2</sub>O) chromatographiert (Toluol:EE 3:1). Ausbeute: 1.35g (5 %).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.29 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.95 (t, 2H, CH<sub>2</sub>C(O)); 4.50 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 8.70 + 8.79 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES+): m/e = 283.1 (70 %; (M+H)<sup>+</sup>); 227.0 (100).

7b) N<sup>6</sup>-(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))-N<sup>9</sup>-(3-propionsäure-tert-butylester)-adenin

Synthese analog 1b aus 282 mg (1.0 mmol) N<sup>9</sup>-(3-Propionsäure-tert-butylester)-6-chlorpurin (Beispiel 7a) und 209 mg (1.2 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-propylamin. Ausbeute: 160 mg (38 %).

MS (ES+): m/e = 421.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>), 365.2 (60), 321.2 (50), 265.1 (30).

7c) N<sup>6</sup>-(1-(3-Aminopropyl))-N<sup>9</sup>-(3-propionsäure)-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus N<sup>6</sup>-(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))-N<sup>9</sup>-(3-propionsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 7b). Ausbeute: 100 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.88 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.80-2.93 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-C(O)); 3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 4.38 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 7.72 (s, breit, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.95 (t, 1H, NH); 8.15 + 8.23 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES+): m/e = 265.1 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>); 248.1 (40), 176.0 (30).

7d) N<sup>6</sup>-(1-(3-Guanidinopropyl))-N<sup>9</sup>-(3-propionsäure)-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(1-(3-Aminopropyl))-N<sup>9</sup>-(3-propionsäure)-adenin (Beispiel 7c). Ausbeute: 41 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.95 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.71 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-C(O)); 3.24 (t, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>); 3.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 4.40 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 8.00 + 8.15 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES+): m/e = 307.1 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>), 290.1 (30).

## Beispiel 8

$N^6$ -(1-(4-Guanidinobutyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin

5 8a)  $N^6$ -(1-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)butyl))- $N^9$ -(3-propionsäure-tert-butylester)-adenin

Synthese analog 1b aus 141 mg (0.5 mmol)  $N^9$ -(3-Propionsäure-tert-butylester)-6-chlorpurin (Beispiel 7a) und 104 mg (0.55 mmol) 4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-butylamin. Ausbeute: 130 mg (60 %).

10  $^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.32 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ); 1.35 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ); 1.40 (t, 2H,  $CH_2$ ); 1.57 (t, 2H,  $CH_2$ ); 2.84 (t, 2H,  $-CH_2-C(O)-$ ); 2.95 (t, 2H,  $C^2-NH-CH_2$ ); 3.45 (m, 2H,  $CH_2-NH-Boc$ ); 4.34 (t, 2H,  $N^9-CH_2$ ); 6.78 (t, 1H,  $C^2-NH$ ); 7.70 (m, 1H,  $NH-Boc$ ); 8.08 + 8.19 (2 s, 2H,  $C^6-H$  +  $C^8-H$ ).  
MS (ES+): m/e = 435.2 (100 %;  $(M+H)^+$ ), 379.2 (20), 335.2 (55), 279.1 (50).

15 8b)  $N^6$ -(1-(4-Aminobutyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus  $N^6$ -(1-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)butyl))- $N^9$ -(3-propionsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 8a). Ausbeute: 100 %.

20  $^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.50-1.70 (m, 4H,  $-CH_2-CH_2-$ ); 2.74-2.91 (m, 4H,  $NH-CH_2$  +  $CH_2-C(O)-$ ); 3.50 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 4.36 (t, 2H,  $N^9-CH_2$ ); 7.64 (s, breit, 2H,  $NH_2$ ); 7.90 (t, 1H,  $NH$ ); 8.11 + 8.21 (2 s, 2H,  $C^6-H$  +  $C^8-H$ ).  
MS (FAB): m/e = 279.2 (100 %;  $(M+H)^+$ ).

25 8c)  $N^6$ -(1-(4-Guanidinobutyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus  $N^6$ -(1-(4-Aminobutyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin (Beispiel 8b). Ausbeute: 65 %.

MS (ES+): m/e = 321.1 (100%;  $(M+H)^+$ ).

## 30 Beispiel 9

$N^6$ -(1-(5-Guanidinopentyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin

35 9a)  $N^6$ -(1-(5-(tert-Butyloxycarbonylamino)pentyl))- $N^9$ -(3-propionsäure-tert-butylester)-adenin

Synthese analog 1b aus 282 mg (1.0 mmol)  $N^9$ -(3-Propionsäure-tert-butylester)-6-chlorpurin (Beispiel 7a) und 243 mg (1.2 mmol) 5-(tert-Butyloxycarbonylamino)-1-pentylamin. Ausbeute: 219 mg (41 %).

MS (ES+): m/e = 449.3 (100%;  $(M+H)^+$ )

40 9b)  $N^6$ -(1-(5-Aminopentyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus  $N^6$ -(1-(5-(tert-Butyloxycarbonylamino)pentyl))- $N^9$ -(3-propionsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 9a). Ausbeute: 100 %.

45  $^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.39 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1.50-1.67 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ ); 2.79 (dt, 2H,  $NH-CH_2$ ); 2.89 (m, 2H,  $CH_2-C(O)-$ ); 3.48 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ); 4.37 (t, 2H,  $N^9-CH_2$ ); 7.67 (s, breit, 2H,  $NH_2$ ); 8.04 (t, 1H,  $NH$ ); 8.13 + 8.25 (2 s, 2H,  $C^6-H$  +  $C^8-H$ ).

MS (ES+): m/e = 293.1 (100 %;  $(M+H)^+$ ).

50 9c)  $N^6$ -(1-(5-Guanidinopentyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus  $N^6$ -(1-(5-Aminopentyl))- $N^9$ -(3-propionsäure)-adenin (Beispiel 9b). Ausbeute: 37 %.

55  $^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.38-1.79 (m, 6H, 3 x  $CH_2$ ); 2.80 (t, 2H,  $NH-CH_2$ ); 3.12 (m, 2H,  $CH_2-C(O)-$ ); 3.58 (m, 2H,  $CH_2-Gua$ ); 4.43 (t, 2H,  $N^9-CH_2$ ); 8.07 + 8.21 (2 s, 2H,  $C^6-H$  +  $C^8-H$ ).  
MS (FAB): m/e = 335.2 (100%;  $(M+H)^+$ ).

## Beispiel 10

$N^6$ -(2-Essigsäure)- $N^9$ -(1-(5-aminopentyl))-adenin

5 10a)  $N^6$ -(2-Essigsäure-tert-butylester)-adenin

155 mg (1 mmol) 6-Chlorpurin und 420 mg (2 mmol) Glycin-tert-butylester Hydrochlorid (80 %ig) wurden in 5 ml absol. DMF gelöst und mit 0.17 ml DIPEA und einer Spatelspitze Kaliumiodid versetzt und 6 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Toluol:EE 1:1 bis 1:2). Ausbeute: 76 mg (31 %)

MS (ES+): 250.0 (M+H, 10%); 193.9 (95), 163.9 (100).

15 10b)  $N^6$ -(2-Essigsäure)- $N^9$ -(1-(5-(tert-butyloxycarbonylamino)pentyl))-adenin

75 mg (0.3 mmol)  $N^6$ -(2-Essigsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 10a), 214 mg (0.6 mmol) 4-Toluolsulfonsäure-(5-(tert-butyloxycarbonylamino)pentyl)ester und 42 mg (0.3 mmol)  $K_2CO_3$  wurden in 6 ml absol. DMF gelöst und 5 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Toluol:EE 7:3 bis 1:2). Ausbeute: 92 mg (71 %).

MS (ES+): 435.3 (M+H, 25 %); 349.3 (100).

20 10c)  $N^6$ -(2-Essigsäure)- $N^9$ -(1-(5-aminopentyl))-adenin

25 Synthese analog Beispiel 1c aus  $N^6$ -(2-Essigsäure)- $N^9$ -(1-(5-(tert-butyloxycarbonylamino)pentyl))-adenin (Beispiel 10b). Ausbeute: 93 %.

MS (ES+): m/e = 279.2 (15 %; (M+H)<sup>+</sup>, 249.1 (100).

## 30 Beispiel 11

$N^6$ -(2-(N-(2-Aminoethyl)-acetamid))- $N^9$ -(2-essigsäure)-adenin

35 11a)  $N^9$ -(2-Essigsäure-tert-butylester)-adenin

6.76 g (0.05 mol) Adenin wurden in 300 ml absol. DMF unter  $N_2$  suspendiert, danach wurden 2.4 g (0.06 mol) NaH-Dispersion zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Innerhalb 30 min wurden 14.7 ml (0.1 mol) Bromessigsäure-tert-butylester zugetropft, wobei sich eine klare Lösung bildete. Es wurde weitere 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand mit 500 ml Wasser verrührt, abgesaugt und aus Ethanol kristallisiert. Ausbeute: 5.1 g (41 %).

$^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.42 (s, 9H, tBu); 4.95 (s, 2H,  $N^9$ -CH<sub>2</sub>); 7.22 (s, breit, 2H,  $N^6$ H<sub>2</sub>); 8.10 + 8.15 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES+): m/e = 250.1 (M+H<sup>+</sup>, 65%), 194.0 (100).

45 11b)  $N^6$ -(2-Essigsäure-ethylester)- $N^9$ -(2-essigsäure-tert-butylester)-adenin

978 mg (3 mmol) NaH und 250 mg (1 mmol)  $N^9$ -(2-Essigsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 11a) wurden in 10 ml absol. DMF suspendiert und 0.12 ml Chloressigsäureethylester während 10 min zugetropft. Danach wurde 6 h bei 50°C gerührt, dann nochmals die gleiche Menge  $CsCO_3$  zugegeben und 6 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen Wasser und EE verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 16 %.

$^1H$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.20 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.41 (s, 9H, tBu); 4.00-4.28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> +  $N^6$ -CH<sub>2</sub>); 4.98 (s, 2H,  $N^9$ -CH<sub>2</sub>); 8.09 (s, breit, 1H,  $N^6$ H); 8.15 + 8.21 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES+): m/e = 336.3 (M+H<sup>+</sup>, 100 %); 280.3 (60).

11c) N<sup>6</sup>-(2-Essigsäure)-N<sup>9</sup>-(2-essigsäure-tert-butylester)-adenin

249 mg (0.74 mmol) N<sup>6</sup>-(2-Essigsäureethylester)-N<sup>9</sup>-(2-essigsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 11b) wurden in 6 ml Dioxan:Wasser:Triethylamin gelöst und 4 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (DCM:MeOH 95:5 bis 90:10). Ausbeute: 36 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 308.3 (M+H<sup>+</sup>, 100 %).

11d) N<sup>6</sup>-(2-(N-(2-tert-Butyloxycarbonylaminoethyl)-acetamid))-N<sup>9</sup>-(2-essigsäure-tert-butylester)-adenin

80 mg (0.26 mmol) N<sup>6</sup>-(2-Essigsäure)-N<sup>9</sup>-(2-essigsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 11c), 42 mg (0.26 mmol) 2-tert-Butyloxycarbonylaminoethylamin wurden unter Argon in 5 ml absol. DMF gelöst und bei 0°C mit 85 mg (0.26 mmol) TOTU und 0.13 ml (0.78 mmol) DIPEA versetzt und 10 min bei 0°C und 2.5 h bei RT gerührt. Es wurde mit EE auf 100 ml verdünnt, dann mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es wurde über Kieselgel chromatographiert (DCM:MeOH 98:2 bis 90:10). Ausbeute: 5 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 450.3 (M+H<sup>+</sup>, 100 %).

11e) N<sup>6</sup>-(2-(N-(2-Aminoethyl)-acetamid))-N<sup>9</sup>-(2-essigsäure)-adenin

Synthese analog Beispiel 1c aus N<sup>6</sup>-(2-(N-(2-tert-Butyloxycarbonylaminoethyl)-acetamid))-N<sup>9</sup>-(2-essigsäure-tert-butylester)-adenin (Beispiel 11d). Ausbeute: 80 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 293.1 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

## Beispiel 12

N<sup>6</sup>-(4-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-guanidinypropyl))-adenin12a) N<sup>9</sup>-(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))-6-chlorpurin

154.6 mg (1 mmol) 6-Chlorpurin wurden in 2.5 ml absol. DMF gelöst und unter Rühren mit 331.7 mg (2.4 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 285.8 mg (1.2 mmol) N-(3-Brompropyl)carbamidsäure-tert-butylester versetzt. Es wurde 11 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in EE aufgenommen und zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (EE:n-Heptan 8:2). Ausbeute: 267 mg (86 %).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.37 (s, 9H, tBu); 2.00 (tt, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.95 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 4.30 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 6.91 (t, breit, 1H, NH); 8.70 + 8.78 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 312.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>); 256.1 (20).

12b) N<sup>6</sup>-(4-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-(tert-butylloxycarbonylamino)propyl))-adenin

370 mg (1.19 mmol) N<sup>9</sup>-(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))-6-chlorpurin (Beispiel 12a) wurden in 10 ml absol. DMF und 5 ml DIPEA gelöst. Bei RT wurden 449 mg (1.8 mmol) 2S-Benzyloxycarbonylamino-4-aminobuttersäure zugegeben und 50 h bei 65°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen EE und gesättigter NaCl-Lösung (20 % KHSO<sub>4</sub>) verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (EE:MeOH 8:2). Ausbeute: 331 mg (53 %).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.39 (s, 9H, tBu); 1.73-2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH(NH-Z)); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.92 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-NHBoc); 3.15 (dt, 2H, N<sup>6</sup>H-CH<sub>2</sub>); 3.88-4.10 (m, 1H, CH-NHZ); 4.14 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6.91 (t, breit, 1H, NH-Boc); 7.37 (s, 5H, Ar-H); 7.55-7.81 (m, 2H, NH-Z + N<sup>6</sup>H-CH<sub>2</sub>); 8.13 + 8.19 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 528.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).



12c) N<sup>6</sup>-(4-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-aminopropyl))-adenin

30 mg (0.06 mmol) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-(tert-butyloxycarbonylamino)propyl))-adenin (Beispiel 12b) wurden in 2 ml 90 %iger Trifluoressigsäure gelöst, 70 min bei RT gerührt, eingengt und der Rückstand mehrfach mit Ether verrührt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Ausbeute: 100 %.

MS (ES+): m/e = 428.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>); 294.1 (90).

12d) N<sup>6</sup>-(4-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-guanidinypropyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-aminopropyl))-adenin (Beispiel 12c). Ausbeute: 77 %.

MS (ES+): m/e = 470.3 (25%; (M+H)<sup>+</sup>); 336.2 (100).

### Beispiel 13

N<sup>6</sup>-(4-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)buttersäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)-propyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 4 aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-aminopropyl))-adenin (Beispiel 12c). Ausbeute: 63 %.

MS (ES+): m/e = 496.3 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

### Beispiel 14

N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-guanidinylpentyl))-adenin

14a) N<sup>9</sup>-(1-(5-(tert-Butyloxycarbonylamino)pentyl))-6-chlorpurin

Synthese analog Beispiel 12a aus 6-Chlorpurin und N-(5-Tosyloxy-pentyl)carbamidsäure-tert-butylester. Ausbeute: 66 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.11-1.48 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.35 (s, 9H, tBu); 1.87 (tt, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.97 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>Boc); 4.28 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 6.72 (t, breit, 1H, NH); 8.71 + 8.78 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES+): m/e = 340.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>); 284.1 (50).

14b) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-(tert-butyloxycarbonylamino)pentyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 12b aus N<sup>9</sup>-(1-(5-(tert-Butyloxycarbonylamino)pentyl))-6-chlorpurin und 2S-Benzyloxycarbonylamino-3-aminopropionsäure. Ausbeute: 23 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.10-1.49 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1.36 (s, 9H, tBu); 1.62-1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.87 (dt(2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>Boc); 3.68-4.98 (m, 5H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH-NH<sub>2</sub>); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6.75 (t, breit, 1H, NH); 8.02 + 8.20 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (FAB): m/e = 542.3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

14c) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-aminopentyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 12c aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-(tert-butyloxycarbonylamino)pentyl))-adenin (Beispiel 14b). Ausbeute: 100 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.18-1.40 + 1.44-1.65 + 1.71-1.93 (2 m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>); 2.77 (dt(2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>Boc); 3.64-4.35 (m, 5H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-CH-NH<sub>2</sub>); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7.66 (m, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 8.20 + 8.24 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).

MS (ES+): m/e = 442.3 (40 %; (M+H)<sup>+</sup>); 308.2 (100).

14d) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-guanidinylpentyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-aminopentyl))-adenin (Beispiel 14c). Ausbeute: 90 %.

MS (ES+): m/e = 484.3 (70 %; (M+H)<sup>+</sup>); 350.2 (60).

#### Beispiel 15

N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)pentyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 4 aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(5-aminopentyl))-adenin (Beispiel 14c). Ausbeute: 75 %.

MS (ES+): m/e = 510.3 (40%; (M+H)<sup>+</sup>); 376.2 (100).

#### Beispiel 16

N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-guanidinylpropyl))-adenin

16a) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-(tert-butyloxycarbonylamino)propyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 12b aus N<sup>9</sup>-(1-(3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propyl))-6-chlorpurin (Beispiel 12a) und 2S-Benzyloxycarbonylamino-3-aminopropionsäure. Ausbeute: 27 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.37 (s, 9H, tBu); 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.92 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-NHBoc); 3.86 (m, breit, 2H, CH<sub>2</sub>-CH(NH-Z)); 4.13 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 4.40 (m, 1H, CH-NHZ); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6.92 (t, breit, 1H, NH-Boc); 7.33 (s, 5H, Ar-H); 7.55-7.75 (m, 2H, NH-Z + N<sup>6</sup>H-CH<sub>2</sub>); 8.16 + 8.22 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).  
MS (ES+): m/e = 514.3 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

16b) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-aminopropyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 12c aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-(tert-butyloxycarbonylamino)propyl))-adenin (Beispiel 16a). Ausbeute: 100 %.

MS (ES+): m/e = 414.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>); 280.2 (70).

16c) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-guanidinylpropyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(3-aminopropyl))-adenin (Beispiel 16b). Ausbeute: 98 %.

MS (ES+): m/e = 456.3 (40 %; (M+H)<sup>+</sup>); 322.2 (100).

#### Beispiel 17

N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-guanidinylbutyl))-adenin

17a) N<sup>9</sup>-(1-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)butyl))-6-chlorpurin

Synthese analog Beispiel 12a aus 6-Chlorpurin und N-(4-Tosyloxybutyl)carbaminsäure-tert-butylester. Ausbeute: 66 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.35 (s, 9H, tBu); 1.86 (tt, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.93 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-NHBoc); 4.31 (t, 2H, N<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>); 6.79 (t, breit, 1H, NH); 8.72 + 8.78 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).  
MS (ES+): m/e = 326.2(80 %; (M+H)<sup>+</sup>); 270.1 (100).

17b) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-(tert-butyloxycarbonylamino)butyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 12b aus N<sup>9</sup>-(1-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)butyl))-6-chlorpurin (Beispiel 17a) und 2S-Benzyloxycarbonylamino-3-aminopropionsäure. Ausbeute: 33 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.35 (s, 9H, tBu); 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.91 (dt(2H, CH<sub>2</sub>-NHBoc); 3.71-4.34 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-CH(NH-Z) + N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6.89 (t, breit, 1H, NH-Boc); 7.35 (s, 5H, Ar-H); 7.46-7.73 (m, 2H, NH-Z + N<sup>6</sup>H-CH<sub>2</sub>); 8.10 (breit) + 8.20 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).  
MS (FAB): m/e = 528.4 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

17c) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-aminobutyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 12c aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-tert-butyloxycarbonylamino)butyl))-adenin (Beispiel 17b). Ausbeute: 100 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.80 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.69-4.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH(NH-Z)); 4.20 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 4.36 (m, 1H, CH(NH-Z)); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7.33 (s, 5H, Ar-H); 7.64 (s, breit, 4H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup> + N<sup>6</sup>H-CH<sub>2</sub>); 8.10 (breit) + 8.20 (2 s, 2H, C<sup>6</sup>-H + C<sup>8</sup>-H).  
MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 428.3 (50%; (M+H)<sup>+</sup>); 294.2 (100).

17d) N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-guanidinybutyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 1d aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-aminobutyl))-adenin (Beispiel 17c). Ausbeute: 78 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 470.2 (50 %; (M+H)<sup>+</sup>); 336.2 (100).

#### Beispiel 18

N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)amino)butyl))-adenin

Synthese analog Beispiel 4 aus N<sup>6</sup>-(3-(2S-(Benzyloxycarbonylamino)propionsäure))-N<sup>9</sup>-(1-(4-aminobutyl))-adenin (Beispiel 17c). Ausbeute: 41 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 496.3 (60 %; (M+H)<sup>+</sup>); 362.2 (100).

#### Beispiel 19

2S-Benzyloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

19a) 2S-Benzyloxycarbonylamino-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

260 mg (0.6 mmol) 2S-Benzyloxycarbonylamino-3-(6-chlor-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 1a), 116.3 mg (0.9 mmol) Piperidin-4-carbonsäure und 310 mg (2.4 mmol) DIPEA in 4 ml absol. DMF wurden 16 h bei 60 °C gerührt. Danach wurden weitere 310 mg DIPEA zugegeben und nochmals 24 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen EE und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde nochmals mit KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung, dann mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (EE). Ausbeute: 219 mg (69 %).

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 525.3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

19b) 2S-Benzyloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

126 mg (0.24 mmol) 2S-Benzyloxycarbonylamino-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 19a), 39.3 mg (0.29 mmol) 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-Hydrochlorid, 86.6 mg (0.264 mmol) TOTU (O-((ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (W. König et

al., Proceedings of the 21 st European Peptide Symposium 1990, E. Giralt, D. Andreu, Eds., ESCOM, Leiden, S. 143) und 124 mg DIPEA wurden nacheinander zu 3 ml absol. DMF zugegeben. Es wurde 3 h bei RT gerührt, danach wurden weitere 28 mg DIPEA zugegeben und 12 h bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Eisessig/Toluol (1:1) auf pH 6 eingestellt, die Reaktionslösung eingeeengt, der Rückstand zwischen EE und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die organische Phase mit NaCl gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (EE:MeOH:TEA 85:15:1.5). Ausbeute: 70 mg.

MS (ES+): m/e = 606.4 (60 %; (M+H)<sup>+</sup>); 416.3 (40); 275.7 (100).

19c) 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

80 mg 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 19b) wurden in 16 ml vorgekühlter 95 %iger Trifluoressigsäure gelöst und zuerst 30 min bei 0°C, dann 30 min bei RT gerührt. Die Trifluoressigsäure wurde abrotiert, der Rückstand dreimal mit Toluol koevaporiert, in Ethanol/Ether (1:2) verrührt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 59 mg.

MS (ES+): m/e = 550.3 (60 %; (M+H)<sup>+</sup>); 416.3 (100).

Beispiel 20

2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(1-(9-(2-guanidinoethyl)-9H-purin-6-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

20a) N<sup>9</sup>-(1-(2-(tert-Butyloxycarbonylamino)ethyl))-6-chlorpurin

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 12a aus 6-Chlorpurin und N-(2-Tosyloxyethyl)carbamidsäure-tert-butylester. Ausbeute: 36 %.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.24 (s, 9H, tBu); 3.40 (dt, 2H, CH<sub>2</sub>-NHBoc); 4.35 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 6.91 (t, breit, 1H, NH); 8.60 + 8.78 (2 s, 2H, C6-H + C8-H).

MS (FAB): m/e = 298.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

20b) 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(1-(9-(2-(tert-butyloxycarbonylamino)ethyl)-9H-purin-6-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 12b aus N<sup>9</sup>-(1-(2-(tert-Butyloxycarbonylamino)ethyl))-6-chlorpurin (Beispiel 21a) und N<sub>α</sub>-Z-L-Histidin. Ausbeute: 33 %.

MS (ES+): m/e = 551.3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

20c) 3-(1-(9-(2-Aminoethyl)-9H-purin-6-yl)-1H-imidazol-4-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 12c aus 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(1-(9-(2-(tert-butyloxycarbonylamino)ethyl)-9H-purin-6-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure (Beispiel 20b). Ausbeute: 100 %.

MS (ES+): m/e = 451.3 (70 %; (M+H)<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2.87-3.15 (m, 2H, Im-CH<sub>2</sub>); 3.38-3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 4.36 (m, 1H, CH-NH<sub>2</sub>); 4.60 (t, 2H, N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>); 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7.28 (s, 5H, Aryl-H); 7.62 (d, 1H, NH-Z); 8.23 + 9.05 (2 s, 2H, Im-H); 8.71 + 8.88 (2 s, 2H, C6-H + C8-H).

20d) 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(1-(9-(2-guanidinoethyl)-9H-purin-6-yl)-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1d aus 3-(1-(9-(2-Aminoethyl)-9H-purin-6-yl)-1H-imidazol-4-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel 20c). Ausbeute: 38 %.

MS (ES+): m/e = 493.3 ((M+H)<sup>+</sup>);

## Beispiel 21

2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(4-guanidinocyclohexyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure

5 21a) N<sup>9</sup>-(3-(2R-(Benzoyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-6-chlorpurin

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1a aus 6-Chlorpurin und N-Benzoyloxycarbonyl-D-serin-tert-butylester.

MS (FAB): m/e = 432.2 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>); 376.1 (30).

10

21b) 2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(4-(tert-butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1b aus 4-Amino-1-(tert-butyloxycarbonylamino)-cyclohexan und N<sup>9</sup>-(3-(2R-(Benzoyloxycarbonylamino)-tert-butyl-propionat))-6-chlorpurin (Beispiel 21a). Ausbeute: 55 %.

15

MS (FAB): m/e = 610.3 (100%; (M+H)<sup>+</sup>).

21c) 3-(6-(N-(4-Aminocyclohexyl)amino)-purin-9-yl)-2R-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure

20

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1c aus 2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(4-(tert-butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 21b). Ausbeute: 100%.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 454.2 (50 %, (M+H)<sup>+</sup>).

25

21d) 2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(4-guanidinocyclohexyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1d aus 3-(6-(N-(4-Aminocyclohexyl)amino)-purin-9-yl)-2R-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel 21c). Ausbeute: 80 %.

30

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 496.3 (50%, (M+H)<sup>+</sup>).

## Beispiel 22

35 2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(3-guanidinomethylbenzyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure

22a) 2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(3-tert-butyloxycarbonylaminomethylbenzyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

40

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1b aus 3-Aminomethyl-1-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzol und N<sup>9</sup>-(3-(2R-(Benzoyloxycarbonylamino)-tert-butyl-propionat))-6-chlorpurin (Beispiel 21a). Ausbeute: 51 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 632.3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

45

22b) 3-(6-(N-(3-Aminomethylbenzyl)amino)-purin-9-yl)-2R-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1c aus 2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(3-tert-butyloxycarbonylaminomethylbenzyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 22a). Ausbeute: 100 %.

50

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 476.2 ((M+H)<sup>+</sup>, 50 %); 342.2 (70).

22c) 2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(N-(3-guanidinomethylbenzyl)amino)-purin-9-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1d aus 3-(6-(N-(3-Aminomethylbenzyl)amino)-purin-9-yl)-2R-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel 22b). Ausbeute: 30 %.

55

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 518.3 ( (M+H)<sup>+</sup>, 20 %).

## Beispiel 23

3-(6-((4-(Benzimidazol-2-ylamino)-butyl)-amino)-purin-9-yl)-2S-benzyloxycarbonylamino-propionsäure

5 23a) 1-(4-tert-Butyloxycarbonylamino-butyl)-3-(2-nitro-phenyl)-thioharnstoff

Zu 0.97 g (5.15 mmol) 4-(tert-Butyloxycarbonylamino-butyl)-1-amin in 25 ml absol. DMF wurden bei 0°C 0.928 g (5.15 mmol) 2-Nitrophenylisothiocyanat in 5 ml absol. DMF zugetropft. Danach wurde 1 h bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (EE:n-Heptan 1:2 bis 1:1). Ausbeute: 1.8 g (95 %).

MS (ES+): m/e = 369.2 (M+H)<sup>+</sup>, 100 %).

15 23b) 3-(2-Amino-phenyl)-1-(4-tert-butyloxycarbonylamino-butyl)-thioharnstoff

1.78 g (4.8 mmol) 1-(4-tert-Butyloxycarbonylamino-butyl)-3-(2-nitro-phenyl)-thioharnstoff (Beispiel 23a) wurden in 120 ml Methanol gelöst und bei RT 3 h über 1 g Pd/C hydriert (1 bar). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und über Kieselgel chromatographiert (EE:n-Heptan 1:1). Ausbeute: 1.4 g.

20 23c) 4-(Benzimidazol-2-ylamino)-1-(tert-butyloxycarbonylamino)-butan

Zu 1.4 g (4.14 mmol) 3-(2-Amino-phenyl)-1-(4-tert-butyloxycarbonylamino-butyl)-thioharnstoff (Beispiel 23b) in 30 ml Ethanol wurden 1.79 g (8.28 mmol) gelbes Quecksilberoxid und 27 mg Schwefelblume zugegeben und das Reaktionsgemisch für 3 h auf 50-55°C erhitzt. Es wurde abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und das Produkt über Kieselgel chromatographiert (DCM:Methanol 9:5, dann 9:1). Ausbeute: 43 %.

MS (ES+): m/e = 305.2 (M+H)<sup>+</sup>, 100 %).

30 23d) 4-(Benzimidazol-2-ylamino)-1-amino-butan

198 mg (0.65 mmol) 4-(Benzimidazol-2-ylamino)-1-(tert-butyloxycarbonylamino)-butan (Beispiel 23c) wurden bei 0°C in 20 ml 95 %iger Trifluoressigsäure gelöst und 2 h bei 0°C gerührt, danach bei RT während 30 min eingengt. Der Rückstand wurde dreimal mit Toluol koevaporiert, danach mit Ether verrührt und mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 100 %.

MS (ES+): m/e = 205.2 (M+H)<sup>+</sup>, 100 %).

40 23e) 3-(6-((4-(Benzimidazol-2-ylamino)-butyl)-amino)-purin-9-yl)-2S-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1b aus 4-(Benzimidazol-2-ylamino)-1-amino-butan (Beispiel 23d) und N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-6-chlorpurin (Beispiel 1a). Ausbeute: 32 %.

MS (ES+): m/e = 600.3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

45 23f) 3-(6-((4-(Benzimidazol-2-ylamino)-butyl)-amino)-purin-9-yl)-2S-benzyloxycarbonylamino-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1c aus 3-(6-((4-(Benzimidazol-2-ylamino)-butyl)-amino)-purin-9-yl)-2S-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 23e). Ausbeute: 100 %.

MS (ES+): m/e = 544.2 ((M+H)<sup>+</sup>, 70 %).

## Beispiel 24

2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)-methyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

24a) 3-(6-(4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1b aus 4-(Aminomethyl)-piperidin und N<sup>9</sup>-(3-(2S-(benzoyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-6-chlorpurin (Beispiel 1a). Ausbeute: 96,4 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 510,3 (100 %; (M+H)<sup>+</sup>).

24b) 3-(6-(4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1c aus 3-(6-(4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 24a). Ausbeute: 100 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 454,3 ((M+H)<sup>+</sup>, 30 %).

24c) 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)-methyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 4 aus 3-(6-(4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel 24b). Ausbeute: 95 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 522,3 ((M+H)<sup>+</sup>, 40 %).

## Beispiel 25

2R-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)-methyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24 ausgehend von N<sup>9</sup>-(3-(2R-(Benzoyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-6-chlorpurin (Beispiel 21a).

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 522,3 ((M+H)<sup>+</sup>, 20 %).

## Beispiel 26

2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-(guanidinomethyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1d aus 3-(6-(4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel 24b). Ausbeute: 74 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 496,3 ((M+H)<sup>+</sup>, 40 %).

## Beispiel 27

2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(3-(3-benzylureido)-phenylsulfanyl)-purin-9-yl)-propionsäure

27a) 3-(6-(3-Amino-phenylsulfanyl)-purin-9-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester

0,602 mmol 3-Mercaptoanilin wurden zusammen mit 0,602 mmol N<sup>9</sup>-(3-(2S-(Benzoyloxycarbonylamino)-tert-butylpropionat))-6-chlorpurin (Beispiel 1a) in DMF und DIPEA während 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, der Rückstand zwischen EE und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, eingeeengt und das Produkt über Kieselgel chromatographiert (EE:Heptan 1:1). Ausbeute: 190 mg.

MS (ES+):  $m/e = 521.3$  ( $(M+H)^+$ , 100%).

27b) 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(3-(3-benzylureido)-phenylsulfanyl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

5 Zu 180 mg 3-(6-(3-Amino-phenylsulfanyl)-purin-9-yl)-2S-benzoyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 27a) in 3 ml absol. Acetonitril wurden 46.1 mg Benzylisocyanat in 1 ml Acetonitril mittels einer Spritze zugegeben. Das Gemisch wurde 48 h bei RT gerührt, eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (DCM:EE 7:3 bis 1:1). Ausbeute: 205 mg.

10 MS (ES+):  $m/e = 654.4$  ( $(M+H)^+$ , 100 %).

27c) 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(3-(3-benzylureido)-phenylsulfanyl)-purin-9-yl)-propionsäure

15 Die Synthese erfolgte analog Beispiel 1c aus 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(3-(3-benzylureido)-phenylsulfanyl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 27b). Ausbeute: 100 %.

MS (ES+):  $m/e = 598.4$  ( $(M+H)^+$ , 100 %).

Beispiel 28

20 2S-Neopentylloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

25 28a) 2S-Amino-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

1.7 g 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 19a) wurden in 200 ml AcOH gelöst und über Pd/C bei 1 atm  $H_2$ -Druck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand lyophilisiert. Ausbeute: 100 %. MS (ES+):  $m/e = 391.3$  ( $(M+H)^+$ , 100 %).

30 28b) 2S-Neopentylloxycarbonylamino-3-(6-(4-carboxypiperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

390 mg (1 mmol) 2S-Amino-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 20a) in 4 ml DMF wurden bei 0°C mit 230 mg (1 mmol) N-(Neopentylloxycarbonyloxy)-succinimid und 0.17 ml DIPEA versetzt und nach langsamem Erwärmen 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und der Rückstand chromatographiert (Lobar-C, DCM:MeOH:AcOH:H<sub>2</sub>O 90:10:1:1). Ausbeute: 540 mg.

MS (ES+):  $m/e = 505.4$  ( $(M+H)^+$ , 100 %).

40 28c) 2S-Neopentylloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

505 mg (1 mmol) 2S-Neopentylloxycarbonylamino-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 20b) wurden in 10 ml Acetonitril gelöst, mit 250 mg DCCI und 184 mg Pentafluorphenol versetzt und danach 30 Minuten bei RT gerührt. Es wurde filtriert, die Mutterlauge eingengt, in 5 ml DMF aufgenommen, mit 200 mg 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin versetzt und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographiert (Lobar-C, DCM:MeOH:AcOH:H<sub>2</sub>O 98:8:0.8:0.8). Ausbeute: 270 mg.

MS (ES+):  $m/e = 586.5$  ( $(M+H)^+$ , 100 %).

50 28d) 2S-Neopentylloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 19c aus 2S-Neopentylloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 28c). Ausbeute: 94 %.

MS (ES+):  $m/e = 530.4$  ( $(M+H)^+$ , 20 %).





## Beispiel 29

2S-(1-Adamantylmethyloxycarbonylamino)-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

29a) 2S-(1-Adamantylmethyloxycarbonylamino)-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 28b aus N-(1-Adamantylmethyloxycarbonyloxy)-succinimid und 2S-Amino-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 28a). Ausbeute: 85 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 583.4 ((M+H)<sup>+</sup>, 100 %).

29b) 2S-(1-Adamantylmethyloxycarbonylamino)-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 28c aus 2S-(1-Adamantylmethyloxycarbonylamino)-3-(6-(4-carboxy-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 29a). Ausbeute: 75 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 664.5 ((M+H)<sup>+</sup>, 30 %).

29c) 2S-(1-Adamantylmethyloxycarbonylamino)-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 19c aus 2S-(1-Adamantylmethyloxycarbonylamino)-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure-tert-butylester (Beispiel 29b). Ausbeute: 100 %.

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 608.4 ((M+H)<sup>+</sup>, 10 %).

## Pharmakologische Untersuchung

Als Testmethode, nach der beispielsweise die antagonistische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Vitronectinrezeptor  $\alpha_v\beta_3$  bestimmt werden kann, wird nachfolgend die Inhibierung der Bindung von Kistrin an humanen Vitronectinrezeptor (VnR) beschrieben ( $\alpha_v\beta_3$ -ELISA-Test; die Testmethode wird bei der Auflistung der Testergebnisse mit "K/VnR" abgekürzt).

## Reinigung von Kistrin

Kistrin wird nach den Methoden von Dennis et al., wie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 87, 2471-2475 und PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-321, beschrieben, gereinigt.

Reinigung von humanem Vitronectinrezeptor ( $\alpha_v\beta_3$ )

Humaner Vitronectinrezeptor wird aus der menschlichen Plazenta nach der Methode von Pytela et al., Methods Enzymol. 1987, 144, 475 gewonnen. Humaner Vitronectinrezeptor  $\alpha_v\beta_3$  kann auch aus einigen Zelllinien (zum Beispiel aus 293 Zellen, einer humanen embryonalen Nierenzelllinie), die mit DNA Sequenzen für beide Untereinheiten  $\alpha_v$  und  $\beta_3$  des Vitronectinrezeptors co-transfiziert sind, gewonnen werden. Die Untereinheiten wurden mit Octylglycosid extrahiert und anschließend über Concanavalin A, Heparin-Sepharose und S-300 chromatographiert.

## Monoklonale Antikörper

Murine monoklonale Antikörper, spezifisch für die  $\beta_3$  Untereinheit des Vitronectinrezeptors, werden nach der Methode von Newman et al., Blood, 1985, 227-232, oder nach einem ähnlichen Verfahren hergestellt. Das Kaninchen Fab 2 anti-Maus Fc Konjugat an Meerrettich-Peroxidase (anti-Maus Fc HRP) wurde von Pel Freeze (Katalog Nr. 715 305-1) bezogen.

## ELISA-Test

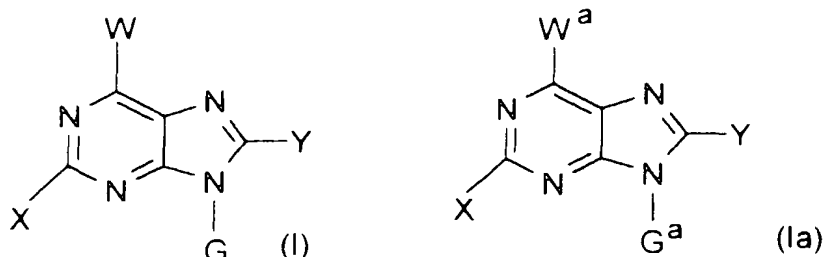
Die Fähigkeit von Substanzen die Bindung von Kistrin an den Vitronectinrezeptor zu inhibieren, kann mit einem ELISA-Test ermittelt werden. Zu diesem Zweck werden Nunc 96 well-Mikrotiterplatten mit einer Lösung von Kistrin (0.002 mg/ml) nach der Methode von Dennis et al., wie in PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-321, beschrieben, belegt. Die Platten werden dann zweimal mit PBS/0.05 % Tween-20 gewaschen und durch Inkubieren (60 min) mit Rinderserum-Albumin (BSA, 0.5 %, RIA Güteklasse oder besser) in Tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), CaCl<sub>2</sub> (1 mM), MnCl<sub>2</sub> (1 mM), pH 7, geblockt. Man stellt Lösungen von bekannten Inhibitoren und von den Testsubstanzen in Konzentrationen von  $2 \times 10^{-12}$  bis  $2 \times 10^{-6}$  mol/l in Assay-Puffer (BSA (0.5 %, RIA-Güteklasse oder besser) in Tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), CaCl<sub>2</sub> (1 mM), MnCl<sub>2</sub> (1 mM), pH 7) her. Die geblockten Platten werden entleert, und jeweils 0.025 ml dieser Lösung, die eine definierte Konzentration ( $2 \times 10^{-12}$  bis  $2 \times 10^{-6}$  mol/l) entweder an einem bekannten Inhibitor oder an einer Testsubstanz enthält, werden in jedes well gegeben. 0.025 ml einer Lösung des Vitronectinrezeptors im Testpuffer (0.03 mg/ml) werden in jedes well der Platte pipettiert und die Platte wird auf einem Schüttler 60-180 min bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wird eine Lösung (6 ml/Platte) eines für die  $\beta_3$ -Untereinheit des Vitronectinrezeptors spezifischen murinen monoklonalen Antikörpers im Assay-Puffer (0.0015 mg/ml) hergestellt. Zu dieser Lösung gibt man einen zweiten Kaninchen-Antikörper (0.001 ml Stammlösung/6 ml der murinen monoklonalen anti- $\beta_3$ -Antikörper-Lösung), der ein anti-Maus Fc HRP Antikörper Konjugat darstellt, und dieses Gemisch aus murinem anti- $\beta_3$  Antikörper und Kaninchen anti-Maus Fc HRP Antikörper Konjugat läßt man während der Zeit der Rezeptor-Inhibitor-Inkubation inkubieren. Die Testplatten werden viermal mit PBS-Lösung, die 0.05 % Tween-20 enthält, gewaschen und man pipettiert jeweils 0.05 ml/well der Antikörpermischung in jedes well der Platte und inkubiert 60-180 min. Die Platte wird viermal mit PBS/0.05 % Tween-20 gewaschen und anschließend mit 0.05 ml/well einer PBS-Lösung, die 0.67 mg/ml o-Phenylendiamin und 0.012 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> enthält, entwickelt. Alternativ hierzu kann o-Phenylendiamin in einem Puffer (pH 5) eingesetzt werden, der Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> und Zitronensäure enthält. Die Farbentwicklung wird mit 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.05 ml/well) gestoppt. Die Absorption wird für jedes well bei 492-405 nm gemessen und die Daten werden nach Standardmethoden ausgewertet.

Es wurden folgende Testergebnisse erhalten:

Verbindung des Beispiels	K/VnR Inhibierung bei 10 $\mu$ M (in %)	K/VnR IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	75	1.1
2	80	0.7
3	77	2.2
4	93	0.15
12	86	0.58
13	92	0.19
14	84	0.65
14c	22	
15	92	0.21
16	85	0.54
16b	29	
17	92	0.17
18	95	0.075
19	97	0.004
23	93	0.16
24	95	0.052
25	89	0.345
26	91	0.36

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formeln I und Ia,

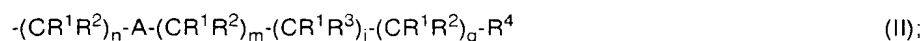


worin bedeuten:

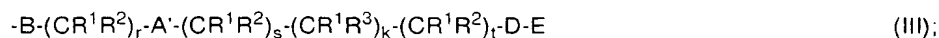
X Wasserstoff, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, Fluor, Chlor, Brom, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH, (Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>N, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH, (Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>N, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-O, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-S oder NH-CO-R<sup>6</sup>;

Y R<sup>6</sup>, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup> oder Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-NH;

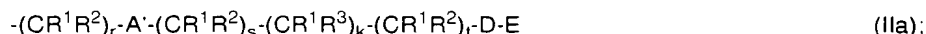
G einen Rest der Formel II



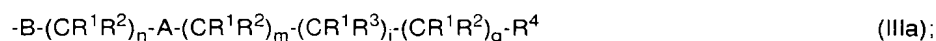
W einen Rest der Formel III



G<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIa



W<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIIa



A, A' unabhängig voneinander eine direkte Bindung, -C(O)NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>C(O)-, -C(O)-, -NR<sup>5</sup>-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylen, wobei im Arylrest ein bis fünf Kohlenstoffatome durch ein bis fünf Heteroatome ersetzt sein können, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkinylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylen, oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe =O, =S und R<sup>3</sup> substituiert sein kann;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>6</sup>-O-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S(O)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup> oder R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>N-R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, R<sup>6</sup>-O-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>N-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)-O-R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>SC(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)C(O)R<sup>7</sup> oder R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano, R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>NR<sup>7</sup>, Nitro, R<sup>6</sup>OC(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>N(R<sup>6'</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> oder R<sup>6</sup>-O-R<sup>7</sup>;

- $R^4$  C(O) $R^8$ , C(S) $R^8$ , S(O) $_pR^8$ , P(O) $R^8R^8$  oder einen Rest eines vier- bis achthgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält;
- $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl;
- $R^6, R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, worin im Arylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, oder  $R^6$  und  $R^6$  gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden, das gegebenenfalls auch zusätzliche Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthalten kann und das gesättigt oder ungesättigt sein kann;
- $R^7$  unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen oder eine direkte Bindung;
- $R^8, R^8$  unabhängig voneinander Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy,  $NR^6R^6$ , (Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl)amino)carbonylmethoxy, (Di-((C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl)amino)carbonylmethoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylamino, den Rest einer Aminosäure, N-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)-piperidin-4-yloxy, 2-Methylsulfonylethoxy, 1,3-Thiazol-2-ylmethoxy, 3-Pyridylmethoxy, 2-(Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino)ethoxy oder den Rest Q<sup>-</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O<sup>-</sup>, worin Q<sup>-</sup> für ein physiologisch verträgliches Anion steht;
- B -O-, -S-, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-C(O)-, -C(O)-NR<sup>5</sup>-, eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe =O, =S und R<sup>3</sup> substituiert sein kann;
- D eine direkte Bindung, -NR<sup>6</sup>-, -C(O)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-, -S(O)<sub>u</sub>-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(S)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-S(O)<sub>u</sub>-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(O)O-, -NR<sup>6</sup>-N=CR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-S(O)<sub>u</sub>-, -(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-CO-, -(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>u</sub>-, -N=CR<sup>6</sup>-, -R<sup>6</sup>C=N- oder -R<sup>6</sup>C=N-NR<sup>6</sup>-, wobei die für D stehenden zweiwertigen Reste über die freie Bindung auf der rechten Seite an die Gruppe E gebunden sind;
- E Wasserstoff, R<sup>6</sup>-C(=NR<sup>6</sup>)-NR<sup>6</sup>-, R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)-, R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)-NR<sup>6</sup>- oder einen Rest eines 4- bis 11-gliedrigen, monocyclischen oder polycyclischen, aromatischen oder nicht aromatischen Ringsystems, das gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach durch Reste aus der Reihe R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, =O, =S und R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)- substituiert sein kann;
- n null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- m null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- i null oder eins;
- p unabhängig voneinander null, eins oder zwei;
- q null, eins oder zwei;
- r null, eins, zwei, drei, vier, fünf oder sechs;
- s null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- t null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;
- k null oder eins;
- u eins oder zwei;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch ver-

träglischen Salze sowie ihre Prodrugs;

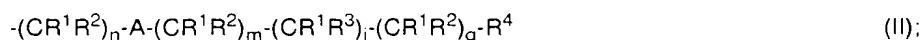
wobei an Stelle des in den Formeln I und Ia gezeigten Purin-Gerüsts auch ein 3-Deaza-purin-Gerüst, ein 7-Deaza-purin-Gerüst oder ein 7-Deaza-8-aza-purin-Gerüst vorliegen kann.

2. Verbindungen der Formeln I und Ia gemäß Anspruch 1, worin bedeuten:

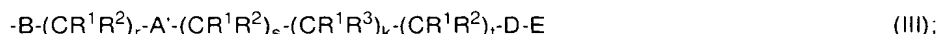
X Wasserstoff,  $\text{NR}^6\text{R}^6$ , Hydroxy-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alkyl-NH oder  $\text{NH-CO-R}^6$ ;

Y Wasserstoff;

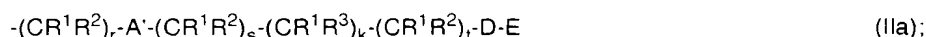
G einen Rest der Formel II



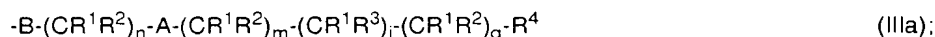
W einen Rest der Formel III



G<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIa



W<sup>a</sup> einen Rest der Formel IIIa



A, A' unabhängig voneinander eine direkte Bindung,  $\text{-C(O)NR}^5$ -,  $\text{-NR}^5\text{C(O)-}$ ,  $\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-NR}^5$ -,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-SO-}$ ,  $\text{-SO}_2$ -, ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ )-Alkynyl-, ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ )-Alkenyl- oder ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl-, wobei im Arylrest ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe O, N, S ersetzt sein können;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Cyano, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl, ( $\text{C}_5\text{-C}_6$ )-Aryl, ( $\text{C}_5\text{-C}_6$ )-Aryl-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkyl,  $\text{R}^6\text{-O-R}^7$  oder  $\text{R}^6\text{R}^6\text{N-R}^7$ ;

R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ )-Cycloalkyl-( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )-alkyl, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl-( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )-alkyl,  $\text{R}^6\text{R}^6\text{N-R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C(O)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{S(O)}_p\text{N(R}^5\text{)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{OC(O)N(R}^5\text{)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C(O)N(R}^5\text{)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N(R}^6\text{)C(O)N(R}^5\text{)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N(R}^6\text{)S(O)}_p\text{N(R}^5\text{)R}^7$  oder  $\text{R}^6\text{N(R}^6\text{)C(O)R}^7$ , wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $\text{R}^6\text{R}^6\text{NR}^7$ , Nitro,  $\text{R}^6\text{OC(O)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C(O)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N(R}^6\text{)C(O)R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N(R}^6\text{)S(O)}_p\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6$  oder  $\text{R}^6\text{OR}^7$ ;

R<sup>4</sup>  $\text{C(O)R}^8$ ;

R<sup>5</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl;

R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ )-Alkyl, ( $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ )-Cycloalkyl, ( $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ )-Cycloalkyl-( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )-alkyl, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl, worin ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl-( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )-alkyl, worin im Arylteil ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder R<sup>6</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden, das gegebenenfalls auch zusätzliche Heteroatome aus der Reihe N, S, O enthalten kann;

R<sup>7</sup> unabhängig voneinander ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-Alkyl- oder eine direkte Bindung;

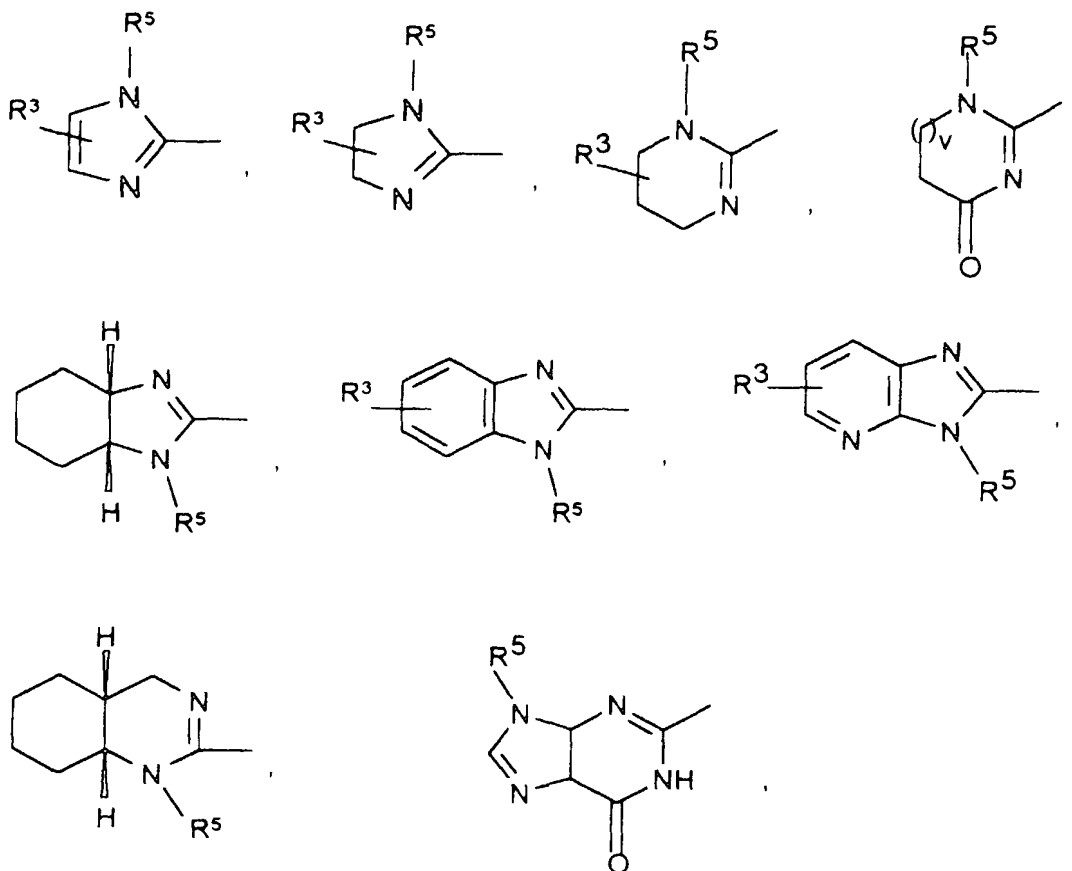
R<sup>8</sup> unabhängig voneinander Hydroxy, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkoxy, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkoxy, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryloxy, ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )-Alkylcarbonyloxy-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkoxy, ( $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ )-Aryl-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkylcarbonyloxy-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkoxy oder den Rest einer Aminosäure;

B  $\text{-O-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-NR}^5$ -, eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättigten

oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe =O, =S und  $R^3$  substituiert sein kann;

D eine direkte Bindung,  $-NR^6-$ ,  $-C(O)-NR^6-$ ,  $-NR^6-C(O)-$ ,  $-NR^6-C(O)-NR^6-$ ,  $-NR^6-C(O)O-$ ,  $-NR^6-N=CR^6-$ ,  $-R^6C=N-NR^6-$ ,  $-N=CR^6-$  oder  $-R^6C=N-$ , wobei die für D stehenden zweiwertigen Reste über die freie Bindung auf der rechten Seite an die Gruppe E gebunden sind;

E Wasserstoff,  $R^6-C(=NR^6)-NR^6-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6-$  oder einen Rest aus der Reihe



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe  $R^3$ ,  $R^5$ , =O, =S und  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$  substituiert sein kann;

n eins, zwei, drei oder vier;

m null oder eins;

i null oder eins;

q null oder eins;

p unabhängig voneinander null, eins oder zwei;

r null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;

s null, eins oder zwei;

t null, eins oder zwei;

k null oder eins;

5 v null, eins, zwei oder drei;

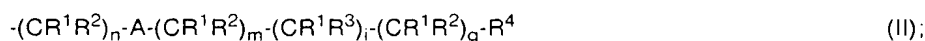
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

10 3. Verbindungen der Formeln I und Ia gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin bedeuten:

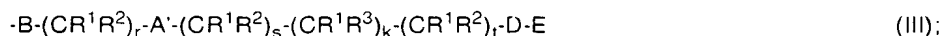
X Wasserstoff,  $\text{NR}^6\text{R}^{6'}$  oder  $\text{NH-CO-R}^6$ ;

Y Wasserstoff;

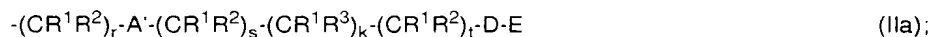
15 G einen Rest der Formel II



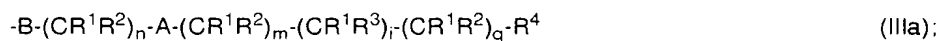
20 W einen Rest der Formel III



25  $\text{G}^a$  einen Rest der Formel IIa



$\text{W}^a$  einen Rest der Formel IIIa



A, A' unabhängig voneinander eine direkte Bindung,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$ -,  $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ - oder  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -Arylen, wobei im Arylrest ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoffatome ersetzt sein können;

35  $\text{R}^1, \text{R}^2$  Wasserstoff;

40  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -Alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{14})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkyl,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Aryl,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkyl,  $\text{R}^6\text{R}^6'\text{N-R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N}(\text{R}^6')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  oder  $\text{R}^6\text{N}(\text{R}^6')\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $\text{R}^6\text{R}^6'\text{NR}^7$ ,  $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6\text{N}(\text{R}^6')\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $\text{R}^6$  oder  $\text{R}^6\text{OR}^7$ ;

$\text{R}^4$   $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ;

45  $\text{R}^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl;

50  $\text{R}^6, \text{R}^{6'}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkyl,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Aryl, worin ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkyl, worin im Arylteil ein bis drei Kohlenstoffatome durch ein bis drei Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können;

$\text{R}^7$  eine direkte Bindung;

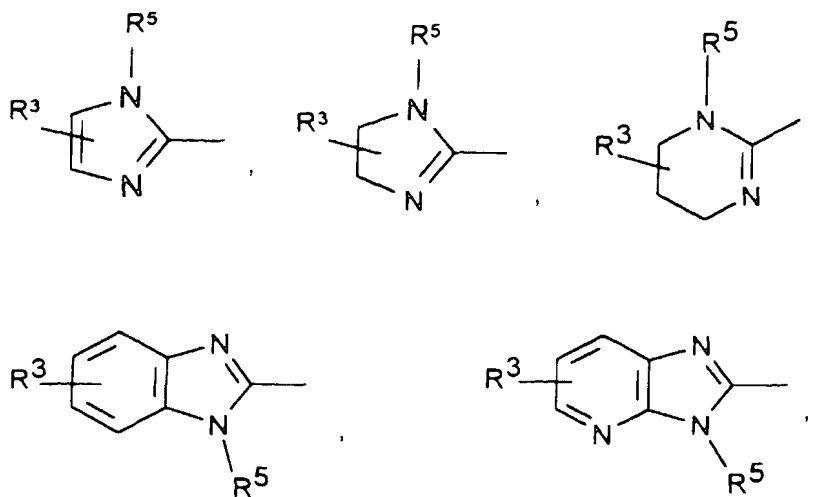
55  $\text{R}^8$  unabhängig voneinander Hydroxy,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkoxy,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkoxy,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Aryloxy,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkoxy,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkoxy oder den Rest einer Aminosäure;

B  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{NR}^5$ -, eine direkte Bindung oder einen zweiwertigen Rest eines 3- bis 7-gliedrigen gesättig-

ten oder ungesättigten Ringes, der ein oder zwei Heteroatome enthalten kann und der einfach oder zweifach durch Reste aus der Reihe =O, =S und  $R^3$  substituiert sein kann;

D eine direkte Bindung,  $-NR^6-$ ,  $-C(O)-NR^6-$  oder  $-NR^6-C(O)-$ ;

E Wasserstoff,  $R^6-C(=NR^6)-NR^6-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6-$  oder einen Rest aus der Reihe



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe  $R^3$ ,  $R^5$ , =O, =S und  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$  substituiert sein kann;

r null, eins, zwei, drei, vier oder fünf;

s null oder eins;

t null oder eins;

k null oder eins;

n eins, zwei, drei oder vier;

m null oder eins;

i null oder eins;

q null oder eins;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

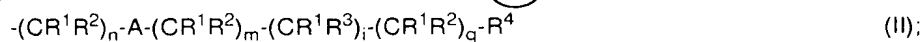
4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin bedeuten:

X Wasserstoff,  $NR^6R^6$  oder  $NH-CO-R^6$ ;

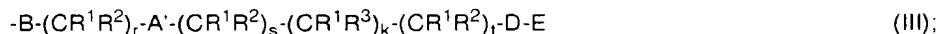
Y Wasserstoff;

G einen Rest der Formel II





W einen Rest der Formel III



A, A' eine direkte Bindung;

$R^1, R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_5-C_6)$ -Aryl oder  $(C_5-C_6)$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl;

$R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{14})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $R^6R^6N-R^7$ ,  $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6SO_2N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)R^7$  oder  $R^6N(R^6)C(O)R^7$ , wobei Alkyl einfach oder mehrfach ungesättigt sein kann und wobei weiterhin Alkyl bzw. Aryl einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $R^6R^6NR^7$ ,  $R^6C(O)R^7$ ,  $R^6N(R^6)C(O)R^7$ ,  $R^6$  oder  $R^6OR^7$ ;

$R^4$   $C(O)R^8$ ;

$R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl;

$R^6, R^6'$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, worin in den Arylresten 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, und wobei auch  $R^6$  und  $R^6'$  gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden können, das gegebenenfalls auch zusätzliche Heteroatome aus der Reihe N, S, O enthalten kann;

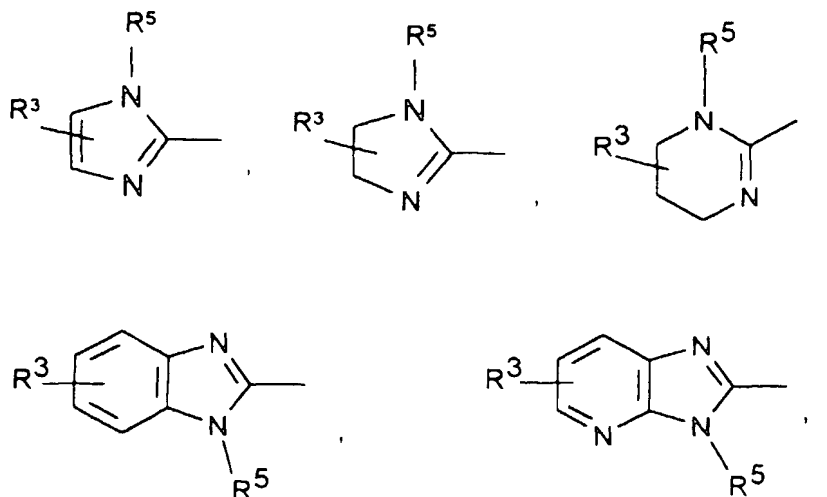
$R^7$  eine direkte Bindung;

$R^8$  unabhängig voneinander Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryloxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy;

B 1,4-Piperidindiyl oder 1,4-Piperazindiyl, wobei im Falle des 1,4-Piperidindiyl-Restes das Stickstoffatom des Piperidins an das Puringerüst gebunden ist;

D eine direkte Bindung,  $-NR^6-$ ,  $-C(O)-NR^6-$  oder  $-NR^6-C(O)-$ ;

E Wasserstoff,  $R^6-C(=NR^6)NR^6-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$ ,  $R^6R^6N-C(=NR^6)-NR^6-$  oder einen Rest aus der Reihe



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, =O, =S und R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>N-C(=NR<sup>6</sup>)- substituiert sein kann;

r null, eins oder zwei;

s null oder eins;

t null oder eins;

k null oder eins;

n null, eins oder zwei;

m null oder eins;

i null oder eins;

q null oder eins;

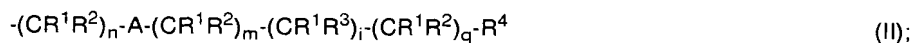
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

5. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin bedeuten:

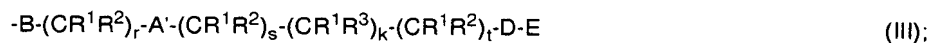
X Wasserstoff;

Y Wasserstoff;

G einen Rest der Formel II

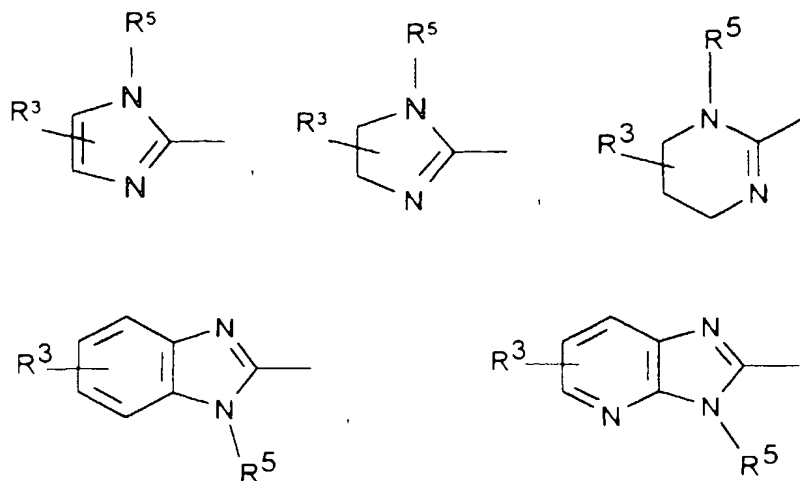


W einen Rest der Formel III



A, A' eine direkte Bindung;

- $R^1, R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_2)$ -Alkyl;
- $R^3$   $R^6R^6N-R^7$ ,  $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6SO_2N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)N(R^5)R^7$  oder  $R^6N(R^6)C(O)N(R^5)R^7$ ;
- 5  $R^4$   $C(O)R^8$ ;
- $R^5$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_2)$ -Alkyl;
- 10  $R^6, R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl, worin in Arylresten 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, S, O ersetzt sein können, und wobei auch  $R^6$  und  $R^6$  gemeinsam mit den sie verbindenden Atomen ein Ringsystem bilden können, das gegebenenfalls auch zusätzliche Heteroatome aus der Reihe N, S, O enthalten kann;
- 15  $R^7$  eine direkte Bindung;
- $R^8$  Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkoxy,  $(C_5-C_{14})$ -Aryloxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_4)$ -alkoxy;
- 20 B 1,4-Piperidindiyl, wobei das Stickstoffatom des Piperidins an das Puringerüst gebunden ist;
- D  $-NR^6-$  oder  $-C(O)-NR^6-$ , wobei in der Gruppe  $-C(O)-NR^6-$  das Stickstoffatom an die Gruppe E gebunden ist;
- 25 E  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$  oder einen Rest aus der Reihe



der gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Reste aus der Reihe  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $=O$ ,  $=S$  und  $R^6R^6N-C(=NR^6)-$  substituiert sein kann;

- 50 r null oder eins;
- s null;
- 55 t null;
- k null;

n eins;

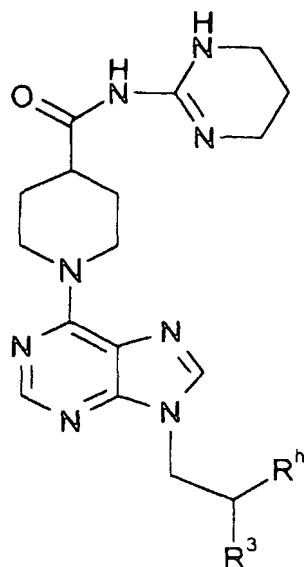
m null;

i eins;

q null;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

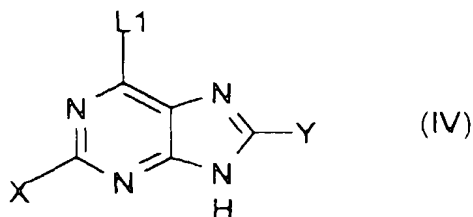
6. Verbindungen der Formel Ih,



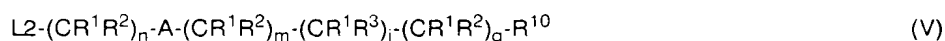
(Ih)

worin  $R^3$  für  $R^6R^6N-R^7$ ,  $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ ,  $R^6SO_2N(R^5)R^7$ ,  $R^6C(O)N(R^5)R^7$  oder  $R^6N(R^6)C(O)N(R^5)R^7$  steht und  $R^h$  für die Carbonsäuregruppe  $COOH$  oder für ein Carbonsäurederivat steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.

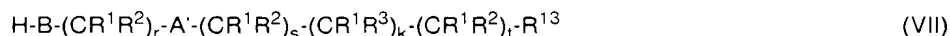
7. 2S-Benzoyloxycarbonylamino-3-(6-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)-piperidin-1-yl)-purin-9-yl)-propionsäure und ihre physiologisch verträglichen Salze sowie ihre Prodrugs.
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formeln I und Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zwei oder mehrere Fragmente, die sich retrosynthetisch aus den Formeln I oder Ia ableiten lassen, verknüpft.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I eine Verbindung der Formel IV,



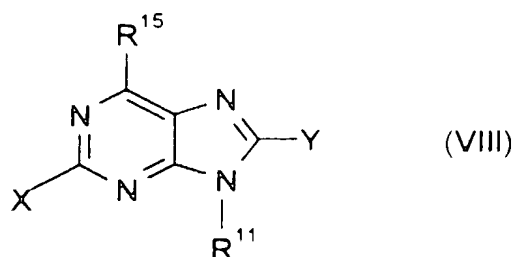
10  
 worin L1 für eine Abgangsgruppe steht und X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, aber funktionelle Gruppen auch in Form von Vorstufen oder in geschützter Form vorliegen können, schrittweise mit einer Verbindung der Formel V



und mit einer Verbindung der Formel VII



zu einer Verbindung der Formel VIII



35 umsetzt, wobei in den Formeln V, VII und VIII

L2 für eine Abgangsgruppe steht;

der Rest R<sup>11</sup> für  $-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^{10}$  steht;

der Rest R<sup>15</sup> für  $-B-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-R^{13}$  steht;

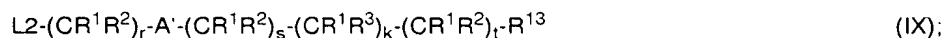
R<sup>10</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen von R<sup>4</sup> hat, wobei die für R<sup>4</sup> stehenden Gruppen auch in geschützter Form vorliegen können;

R<sup>13</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen der Gruppe D-E hat, wobei in D-E enthaltene Gruppen auch in geschützter Form vorliegen können, oder R<sup>13</sup> für eine Gruppe steht, die in die Gruppe -D-E umgewandelt werden kann;

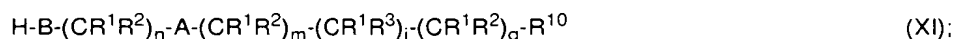
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, A', B, X, Y, n, m, i, q, r, s, k und t die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben;

und anschließend gegebenenfalls die Gruppen R<sup>10</sup> und R<sup>13</sup> in die Gruppen R<sup>4</sup> und D-E überführt;

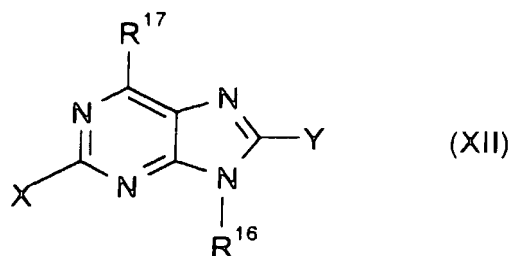
oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia eine Verbindung der Formel IV schrittweise mit einer Verbindung der Formel IX



und mit einer Verbindung der Formel XI



zu einer Verbindung der Formel XII



umsetzt, wobei in den Formeln IX, XI und XII

der Rest  $R^{16}$  für  $-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_l-R^{13}$  steht;

der Rest  $R^{17}$  für  $-B-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^{10}$  steht;

$R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{13}, A, A', B, X, Y, L2, n, m, i, q, r, s, k$  und  $t$  wie für die Formeln V, VII und VIII angegeben definiert sind;

und anschließend gegebenenfalls die Gruppen  $R^{10}$  und  $R^{13}$  in die Gruppen  $R^4$  und D-E überführt.

10. Verbindungen der Formeln I und Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und/oder ihre Prodrugs zur Verwendung als Arzneimittel.
11. Verbindungen der Formeln I und Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und/oder ihre Prodrugs als Inhibitoren der Knochenresorption durch Osteoclasten, als Inhibitoren von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung, als Entzündungshemmer, zur Therapie oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, zur Therapie oder Prophylaxe von Nephropathien oder Retinopathien, oder als Vitronectinrezeptor-Antagonisten zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf der Wechselwirkung zwischen Vitronectinrezeptoren und deren Liganden bei Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionsprozessen beruhen.
12. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formeln I oder Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und/oder ihre Prodrugs neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 853 084 A3

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:  
09.09.1998 Patentblatt 1998/37

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 473/34**, C07D 403/12,  
C07D 401/12, A61K 31/52

(43) Veröffentlichungstag A2:  
15.07.1998 Patentblatt 1998/29

(21) Anmeldenummer: 97121930.8

(22) Anmeldetag: 12.12.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorität: 20.12.1996 DE 19653646

(71) Anmelder:  
• **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
65929 Frankfurt am Main (DE)  
• **Genentech, Inc.**  
South San Francisco, CA 94080-4990 (US)

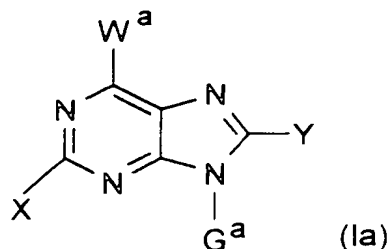
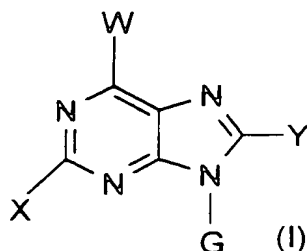
(72) Erfinder:  
• **Peyman, Anuschirwan, Dr.**  
65779 Kelkheim (DE)

• **Knolle, Jochen, Dr.**  
65830 Kriftel (DE)  
• **Wehner, Volkmar, Dr.**  
97657 Sandberg (DE)  
• **Breipohl, Gerhard, Dr.**  
60529 Frankfurt (DE)  
• **Gourvest, Jean-Francois, Dr.**  
77410 Claye Souilly (FR)  
• **Carniato, Denis, Dr.**  
91460 Marcoussis (FR)  
• **Gadek, Thomas Richard, Dr.**  
Oakland, CA 94611 (US)

(74) Vertreter: **Kujath, Eckard**  
**Hoechst AG,**  
**Patent- und Lizenzabteilung,**  
**Gebäude K 801**  
**65926 Frankfurt am Main (DE)**

(54) **Substituierte Purinderivate als Vitronectinrezeptor-Antagonisten**

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formeln I und Ia,



worin X, Y, W, W<sup>a</sup>, G und G<sup>a</sup> die in den Patentansprüchen angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze und ihre Prodrugs, ihre Herstellung, ihre Verwendung, insbesondere als Arzneimittelwirkstoffe, und sie enthaltende pharmazeutische Präparate. Die Verbindungen der Formel I sind Vitronectinrezeptor-Antagonisten und können beispielsweise als Inhibitoren der Knochenresorption und zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden.

EP 0 853 084 A3



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
Übereinkommens für das w itere V rfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 97 12 1930

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,Y	EP 0 531 883 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 17.März 1993 * Ansprüche 1-10 *	1-12	C07D473/34 C07D403/12 C07D401/12 A61K31/52
X	--- C. G. OVERBERGER ET AL.: "Synthesis of the optically active alpha-nucleic acid base substituted propanoic acids" TETRAHEDRON LETT., Bd. 30, Nr. 1, 1989, Seiten 51-54, XP002070609 * Verbindung 1 und 2 * * Tabelle 1 *	1-4	
X	--- M. HISATOME ET AL.: "Synthesis and Some Spectroscopic Properties of Porphyrin Derivatives Connected with Nucleobases (Adenine, Thymine, Guanine and Cytosine) by Alkanamide Chains" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 44, Nr. 10, 1996, Seiten 1801-1811, XP002070610 * Verbindung 8a-A, 8b-A, 9a-A, 9b-A --- -/-	1-4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D A61K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPU in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
MÜNCHEN		7.Juli 1998	
		Prüfer	
		Herz, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C09)





Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	K. A. JACOBSEN ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 9-Alkyladenine and Ribose-Modified Adenosine Derivatives at Rat(3) Adenosine Receptors" J. MED. CHEM., Bd. 38, Nr. 10, 1995, Seiten 1720-1735, XP002070611 * Verbindung 12 *	1-4	
X	--- N. J. LEONARD, K. ITO: "Controlled Interaction between Nucleic Acid Bases. Intramolecular Stacking Interactions between Two Adenine Rings" J. AMER. CHEM. SOC., Bd. 95, Nr. 12, 1973, Seiten 4010-4016, XP002070612 * Verbindung 13 und 14 *	1-4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
X	--- P. R. BIRKETT ET AL.: "Synthesis and Intramolecular Cyclisation of 5-Aminoimidazolealkanoates and Their Conversion to Purine Derivatives" SYNTHESIS, Nr. 2, 1991, Seiten 157-159, XP002070613 * Verbindung 7a, b, c *	1-4	
X	--- T. KANNO, M. KAWAZU: "Studies on the Oxidation of "Reversed Nucleosides" in Oxygen. III. Synthesis of Eritadenine Analogues of Purines and Pyrimidines" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 22, 1974, Seiten 2836-2850, XP002070614 * Verbindung 38 *	1-4	
	--- -/--		

EPO FORM 1503 03.82 (P04C12)



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

EPO FORM 1503 03.82 (P04C12)

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	S. PORITERE ET AL.: KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN., Nr. 4, 1982, Seiten 539-541, XP002070615 * Verbindung der Formel I *	1-4	
X	S. HILLER ET AL.: KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN., Nr. 12, 1974, Seiten 1680-1683, XP002070616 * Verbindung VII *	1-4	
X	S. K. CHAKRABORTI: "Syntheses of Some 9-Substituted Adenines as Inhibitors of Adenosine Deaminase" INDIAN J. CHEM., Bd. 7, Nr. 5, - 1969 XP002070617 * Tabelle 1 *	1-4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
X	G. ANDREI, E. DE CLERCQ: "Inhibitory effect of selected antiviral compounds on arenavirus replication in vitro" ANTIVIRAL RESEARCH, Bd. 14, Nr. 4-5, 1990, Seiten 287-299, XP002070618 * Seite 289; Tabellen 1,2 *	1-4	
X	M.-J. LAN, C. G. OVERBERGER: "Synthesis of Linear Poly(ethylenimine) Containing Nucleic Acid Pendants as Polynucleotide Analogs" J. OLYM. SCI., PART A: POLYM. CHEM., Bd. 25, Nr. 7, 1987, Seiten 1909-1941, XP002070619 * gesamtes Dokument *	1-4	
	---		
		-/--	



**EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.C1.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	E. V. EFIMTSEVA ET AL.: "Acyclic nucleoside and nucleotide analogues with amide bond" NCLEOSIDES NUCLEOTIDES, Bd. 14, Nr. 3-5, 1995, Seiten 373-375, XP002070620 * Scheme 1, 2 *	1-4	
X	N. M. BRAHME, WALTER T. SMITH, JR.: "Some Intramolecular Michael Additions of Adenine Derivatives" J. HETEROCYCL. CHEM., Bd. 22, Nr. 1, 1985, Seiten 109-112, XP002070621 * Verbindung 5, 6 *	1-4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.C1.6)
X	H. KITANO, H. RINGSDORF: "Surface Behaviors of Nucleic Acid Base-Containing Lipids in Monolayer and Bilayer Systems" BULL. CHEM. SOC. JPN., Bd. 58, Nr. 10, 1985, Seiten 2826-2828, XP002070622 * Seite 2826, rechte Spalte *	1-4	
X	M. TAKIMOTO ET AL.: "Elementary Patterns in Protein-Nucleic Acid Interactions. II. Crystal Structure of 3-(Adenin-9-yl)propionamide" BULL. CHEM. SOC. JPN., Bd. 54, Nr. 6, 1981, Seiten 1635-1639, XP002070623 * gesamtes Dokument *	1-4	



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	P. R. BIRKETT ET AL.: "Synthesis of Orally Active alpha-(Imidazol-1-yl), Purin-9-yl or Uracil-1-yl) Propanoic and Succinic Acid Derivatives" TETRAHEDRON, Bd. 49, Nr. 47, 1993, Seiten 11029-11036, XP002070624 * Verbindung 9, 10 *	1-4	
X	M. TAKIMOTO ET AL.: "The Crystal Structure of 3-(Adenin-9-yl)-N-(2-succinimidyl)propionamide and Hydrogen Bonding Scheme of Anticonvulsant Drugs with Adenine" BULL. CHEM. SOC. JPN., Bd. 57, Nr. 11, 1984, Seiten 3070-3073, XP002070625 * Verbindung 1 *	1-4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
X	K. OKUMURA ET AL.: "Synthesis and Hypocholesterolemic Activities of Eritadenine Derivatives" J. MED. CHEM., Bd. 17, Nr. 8, 1974, Seiten 846-855, XP002070626 * Tabellen I-V *	1-4	
X	C. G. OVERBERGER, C. LU: "Chemoselective Acylation for the Synthesis of Model Compounds of Polynucleotide Analogs" J. POLYM. SCI., PART C: POLYM. LETT., Bd. 24, Nr. 6, 1986, Seiten 243-248, XP002070627 * Verbindung I, II *	1-4	
	---		
	-/--		

EPO FORM 1503 03.82 (P04C12)



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	C. G. OVERBERGER, J. I. CHANG: "Synthesis of Optically Active Polynucleotide Analogs with Poly(vinyl Alcohol)s as Backbones and Adenine and 5-Bromouracil Derivatives as Pendants" J. POLYM. SCI., PART A: POLYM. CHEM., Bd. 27, Nr. 11, 1989, Seiten 3589-3602, XP002070628 * gesamtes Dokument *	1-4	
X	C. G. OVERBERGER, C. C. CHEN: "Grafting of Optically Active Nucleic Acid Base Derivatives onto Poly(vinylamine) as Polynucleotide Analogs" J. POLYM. SCI., PART A: POLYM. CHEM., Bd. 25, Nr. 1, 1987, Seiten 389-403, XP002070629 * Verbindung 7, 8; Scheme 4, 5 *	1-4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
X	K. KONDO ET AL.: "Synthesis of Carboxylic Acid Derivatives of Adenine and Theophylline" BULL. CHEM. SOC. JPN., Bd. 44, Nr. 9, 1971, Seiten 2554-2555, XP002070630 * Verbindung III, VI *	1-4	
X	C. G. OVERBERGER, Y. INAKI: "Graft Copolymers Containing Nucleic Acid Bases and L-alpha-Amino Acids" J. POLYM. SCI., POLYM. CHEM. ED., Bd. 17, Nr. 2, 1979, Seiten 1739-1758, XP002070631 * Verbindung 2, 3, 5; Scheme I, II *	1-4	
	---		
	-/--		

EPO FORM 1503 01.82 (PM/C12)



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	J. A. MONTGOMERY, C. TEMPLE, JR.: "Synthesis of Potential Anticancer Agents. XXVI. The Alkylation of 6-Chloropurine" J. AMER. CHEM. SOC., Bd. 83, 1961, Seiten 630-635, XP002070632 * Tabellen II,,IV *	1-4	
X	JP 47 030 694 A (CHISSO CORP.) 11.September 1972 * gesamtes Dokument *	1-4	
X	WO 96 20212 A (P. E. NIELSEN) 4.Juli 1996 * Beispiel 9 *	1-4	
X	JP 63 096 553 A (SEKISUI CHEM. IND. CO., LTD.) 27.April 1988 * Seite 7 *	1-4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
X	JP 47 033 196 A (CHISSO CORP.) 17.November 1972 * Seite 3 *	1-4	
X	WO 93 12129 A (GLAXO INC.) 24.Juni 1993 * Beispiel 6 *	1-4	
X	JP 47 030 696 A (CHISSO CORP.) 9.November 1972 * Seite 2 *	1-4	
X	US 5 554 746 A (V. RAVIKUMAR, V. MOHAN) 10.September 1996 * Beispiel 39 *	1-4	
X	WO 96 40709 A (PERSEPTIVE BIOSYSTEMS, INC.) 19.Dezember 1996 * Verbindung VIII, IX, X *	1-4	
	---		
	-/--		

EPO FORM 1503 03.82 (P04C12)



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	WO 96 40685 A (PERSEPTIVE BIOSYSTEMS, INC.) 19.Dezember 1996 * gesamtes Dokument *	1-4	
	---		
D,Y	WO 96 00730 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 11.Januar 1996 * Ansprüche 1-45 *	1-12	
	---		
Y	EP 0 668 278 A (MERCK PATENT GMBH) 23.August 1995 * Ansprüche 1-9 *	1-12	
	---		
Y	WO 94 15936 A (LABORATOIRE L. LAFON) 21.Juli 1994 * Seite 12; Ansprüche 1-8 *	1-12	
	-----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)

EPO FORM 1500 03.82 (PM/C12)



Europäisches  
Patentamt

**UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE  
ERGÄNZUNGSBLATT C**

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1930

Unvollständig recherchierte Ansprüche:

1-12

Grund für die Beschränkung der Recherche:

Die Substituentendefinitionen der beanspruchten Verbindungen sind zu allgemein und/oder umfassen einen viel zu breiten Bereich chemisch verschiedener Gruppen, welche im Beschreibungsteil der Anmeldung nicht oder nur zum Teil durch Beispiele veranschaulicht werden. Wegen der aus diesen Definitionen ableitbaren grossen Zahl theoretisch vorstellbarer Verbindungen, welche sich aus den beanspruchten Kombinationsmöglichkeiten ergibt, mußte die Recherche aus ökonomischen Gründen eingeschränkt werden. Die Recherche beschränkt sich auf die durch pharmakologische Daten gestützten und/oder auf die spezifisch beanspruchten Verbindungen sowie auf eine gerechtfertigte Verallgemeinerung der der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegenden allgemeinen Idee. (Siehe Richtlinien, Teil B, Kapitel III, Paragraph 3.6).